

22.A.436

SURGEON GENERAL'S OFFICE

LIBRARY.

Section, _____

No. *Thyrapendia*

D 132133

LA SÉRIE AROMATIQUE
EN THÉRAPEUTIQUE.

LA
SÉRIE AROMATIQUE
EN THÉRAPEUTIQUE

PREMIÈRE PARTIE

Les
médicaments à composition simple et définie,

A L'USAGE DES

ÉTUDIANTS EN MÉDECINE ET DES PRATICIENS

PAR

le Dr DE BUCK

AVEC PRÉFACE DE M^r LE Dr VERSTRAETEN,

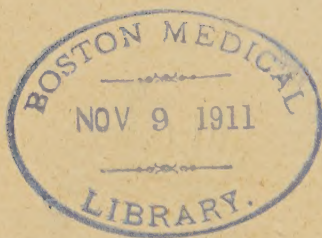
Professeur de pathologie et de clinique dermatologique
à l'Université de Gand



GAND
TYPOGRAPHIE A. SIFFER
RUE HAUT-PORT, 52 & 54

1890

6721



MICROFILMED
AT HARVARD

RECTIFICATIONS.

PARTIE GÉNÉRALE.

Page 5. *Le seule cause* lisez *la seule cause*.

Page 7 note (1) 1^{ste} *hälfte* lisez 1^{ste} *Hälfte*.

Page 51 *l'administration de la formule* lisez *l'adoption de la formule*.

Page 89. MAX SCHULTZE lisez METSCHNIKOFF.

» » *température de 41°, 42°* lisez *température continue de 41°, 42°*.

Page 91 noté (1) *du* lisez *des*.

» » note (3). Lisez : VON ZIEMSEN. *Antipyrese et antipyret. Heilmeth.* — Samml. Kl. Votr. 1887.

Page 98. *Jahr. ub. d. fortschz.* lisez *Jahr ub. d. Fortschr.*

PARTIE SPÉCIALE.

Pages 9 au lieu de *pasacrésolsulfate* lisez *para...*

» 23 » » » *albuminure* lisez *albuminurie*.

» 25 » » » *albumiune* lisez *albumine*.

» 28 » » » *antiémétrique* lisez *antiémétique*.

» 47 » » » *Tolindine* lisez *Toluidine*.

» 55 » » » B lisez β .

» 59 » » » C lisez γ .

» 66 » » » D lisez δ .

» 81 » » » V lisez VI.

» 84 » » » $C_9H_5 NO_3$ lisez $C_9H_9 NO_3$.

» 102 » » » *la carbonate* lisez *du carbonate*.



A pathologie générale a fait dans ces dernières années des progrès considérables; la thérapeutique, à la suite de la chimie et de la physiologie, a marché d'un pas aussi rapide et l'on assiste, en ce moment, à une véritable révolution des sciences médicales. Cette révolution s'est accomplie lentement, sans secousse, et presque d'une manière inaperçue. Une connaissance plus parfaite de la structure et de la composition du corps vivant avait permis d'entreprendre avec succès l'étude de ses fonctions. Le médecin avide de notions nouvelles ne pouvait se désintéresser des découvertes de l'anatomie et de la physiologie normales : il étudia plus attentivement l'homme sain et transportant au lit du malade ses connaissances nouvelles, il en fit l'application à l'homme souffrant. De cette façon il apprit bien vite à remonter de l'effet à la cause, des troubles morbides aux agents extérieurs qui les avaient produits.

Les diverses causes qui déterminent les altérations organiques se trouvent toutes, primitivement au moins, en dehors de nous. Les modificateurs externes nous atteignent souvent accidentellement : il est vrai que bien des fois nous leur offrons le flanc largement découvert, car il existe chez beaucoup d'individus un côté faible, une vraie prédisposition à la maladie. Je n'insiste pas sur l'interprétation de cette prédisposition, qui a été diversément comprise par les auteurs et même confondue avec la maladie proprement dite. Je veux me borner à un court aperçu de la question pathogénique.

Le corps vivant atteint par quelque agent morbifique lui oppose une résistance assez vive et souvent efficace. Il n'est pas, sous ce rapport, semblable à une machine, si perfectionnée fut-elle. Celle-ci subissant quelque dommage ne sait pas y remédier par elle-même. Il faut de toute nécessité l'intervention d'une force extérieure pour la mettre en état de reprendre son mouvement primitif régulier. Le corps vivant n'a pas besoin du secours d'une intervention étrangère; il tend lui-même à réparer ses pertes et à écarter en même temps l'agent pathogène qui en est cause. En d'autres termes il s'établit un fonctionnement extraordinaire dans certains organes, et il se produit une réaction spéciale au sein des tissus, dont la résultante peut être le *restitutio ad integrum* après l'éloi-

gnement ou la destruction des causes troublantes de l'organisme.

Les modes de réaction que le corps vivant oppose à l'invasion des agents nocifs ne sont pas bien nombreux. Si l'on se place, comme il convient ici, à un point de vue tout à fait général, je ne vois guère que la prolifération, l'inflammation, la fièvre et la thrombose qui puissent être considérées comme tels. Il serait bien difficile d'indiquer la manière dont ces diverses réactions prennent naissance. On ne saurait pas dire davantage, sans recourir à des hypothèses, pourquoi telle cause produit constamment tel effet déterminé, tandis que telle autre a apparemment des effets si divers; mais dans la plupart des cas il est possible de bien établir la relation étroite qui existe entre les réactions de l'organisme vivant et les agents extérieurs qui les ont provoquées. C'est l'étude de ces rapports entre la maladie et la cause morbide qui constitue la pathogénie. Si l'on se heurte à des difficultés non vaincues, et si des faits bien établis font défaut en maint endroit de cette importante matière, il faut constater aussi que tous les jours il arrive quelque rayon lumineux nouveau qui répand des flots de lumière sur les points les plus sombres. Récemment encore des questions très obscures jusqu'alors ont été éclairées d'un jour inattendu. Telle est la préservation de la rage par le procédé de

ment héroïque dans son action, quand il s'agit d'une modification du suc gastrique, devient nuisible quand la paroi de l'estomac est lésée. Le médecin marchera forcément à tâtons, il ne sera pas sûr de l'action du moyen prescrit, à moins qu'une étude attentive du cas ne lui ait fait saisir le lien, vrai fil d'Ariane, qui réunit la cause à l'effet morbide.

Que dirai-je de la fièvre, cette réaction par excellence de l'organisme qui souffre? Comment la traitera-t-il, le médecin qui en ignore la genèse? La fièvre produite par un phlegmon, par un abcès n'est pas justiciable des mêmes moyens que la malaria. La fièvre syphilitique ne doit pas être traitée comme la pneumonie. Dans certains cas il faudra même s'abstenir de toute intervention active parce que la réaction fébrile est utile, dans le sens même où elle a été définie par Stahl : *Actus vitalis, motorius, secretorius et excretorius mediante quo praesentes quaedam noxae removeantur*. Boerhaave a dit aussi : *Febbris saepe medicamenti virtutem exercet ratione aliorum morborum*.

Ne nous récrions pas et ne rejetons pas à priori comme entachées d'erreur les opinions de ces médecins qui ont considéré et considèrent encore à l'heure actuelle la fièvre comme une réaction bienfaisante et utile à l'organisme. La bactériologie fournit quelques données qui viennent admirablement à l'appui de ces idées. Elle

nous montre que l'élévation de la température du corps peut atténuer les virus et favoriser leur destruction, que les produits des microbes pathogènes sont en partie brûlés, en partie éliminés à la faveur de la stimulation de certaines fonctions, déterminée par l'infection même. La connaissance des lois pathogéniques qui dominent les symptômes de la fièvre, règlera donc la conduite du médecin et formulera, pour ainsi parler, son traitement.

Je ne veux pas m'arrêter plus longtemps à ces considérations quelque intéressantes qu'elles soient au point de vue de l'art médical. J'ai tenu seulement à établir, devant des médecins, l'importance pratique des notions empruntées à la pathogénie des diverses formes morbides. J'ajoute que sans elles une médication rationnelle ne saurait exister.

Le livre de notre distingué confrère De Buck, j'en ai acquis la certitude, constitue un guide précieux pour le médecin préoccupé de connaître les indications thérapeutiques, quand il s'agit de maladies infectieuses spécialement. Cette importante étude est suivie de celle des corps aromatiques envisagés au double point de vue de la chimie et de la pharmaco-dynamique. Il a fallu un travail considérable pour mener à bien cette entreprise et arriver à un exposé méthodique, suffisamment complet et débarrassé de tout détail superflu. Le public médical, je

n'en doute pas, accueillera avec faveur ce manuel aussi intéressant qu'instructif. Ce sera le prix des généreux efforts de l'auteur.

Gand, ce 25 juillet 1890.

C. VERSTRAETEN.



PARTIE GÉNÉRALE.

I. — Coup d'œil général sur la série aromatique.
Son importance et ses usages en médecine.
Désinfection ou antiseptie. — Neutralisation des ptomaïnes et leucomaïnes. —
Antipyrèse.

Aucun médecin n'ignore à cette heure les progrès immenses réalisés dans l'art chirurgical, hygiénique, thérapeutique et obstétrical, depuis les immortelles découvertes bactériologiques de PASTEUR et de KOCH.

Il serait oiseux de nous étendre sur le côté historique de cette question, de montrer pas à pas la marche en avant de cette révolution scientifique. Il nous suffira de dire que le principe de l'infection et parallèlement de la désinfection s'est étendu aux divers genres d'affections morbides, qui affligent l'humanité; et que par là même aussi le besoin s'est fait sentir de posséder des médicaments désinfectants variés, pouvant répondre aux divers usages externes, internes, d'inhalation, d'injection sous-cutanée etc.....

Grâce à l'évolution progressive de la chimie, c'est dans la série aromatique, si peu connue encore à l'époque contemporaine des premiers travaux de PASTEUR et de LISTER, que nous trouvons aujourd'hui un grand nombre de ces médicaments précieux. Nous n'exagérons même

pas en disant que les découvertes chimiques n'ont fait que commencer. Les investigations de nos savants sont aujourd'hui plus actives que jamais; les ressources de l'analyse et de la synthèse se complètent et nous avons la prévision que l'avenir nous réserve encore bien des surprises.

La chimie minérale de son côté contribue pour une large part à nous munir de nos armes précieuses de désinfection. Nous signalerons ici les composés mercuriels, iodés, chlorés, bromés, sulfurés; les sels de zinc, de manganèse, de chrome, de cuivre, d'argent, de fer, de bore et de calcium. Mais tous ces composés se distinguent par une propriété spéciale, contribuant à nuire singulièrement à leur valeur antiseptique.

En effet leur action désinfectante repose presque sans exception sur la propriété de se combiner à l'albumine et de former avec elle des combinaisons insolubles, inaltérables, incompatibles avec la vie cellulaire. Aussi, parallèlement à leur valeur microbicide, ces composés sont en général fortement toxiques pour le sang et les tissus. Ils ne conviennent donc nullement aux effets antiseptiques généraux; leur absorption même au niveau des muqueuses et des plaies présente de véritables dangers. Que de fois ne voyons-nous pas des intoxications mercurielles, iodiques, survenir à la suite d'une application extérieure mal conduite.

D'ailleurs la crainte d'une intoxication géné-

rale ne serait pas le seule cause d'infériorité des antiseptiques minéraux; la vitalité des tissus commanderait même la circonspection dans leur application topique, locale.

Quelques corps minéraux agiraient surtout par oxydation sur les microorganismes et leurs produits secondaires. Ce serait le cas du chlore, de l'acide nitreux, du permanganate de potasse. Ils auraient le désavantage de voir leur action antiseptique s'épuiser, quand la ressource en oxygène a été utilisée.

Outre la destruction microbienne, les métaux lourds se combineraient également aux produits de désassimilation des protoorganismes (AZH_3 , H_2S , acides gras volatils) et auraient ainsi une valeur désodorante, qui, en outre du bas prix de plusieurs d'entre eux, les imposerait à notre choix pour la désinfection de puits, réservoirs et fosses d'aisance.

L'action des désinfectants aromatiques est toute différente de celle des substances minérales : il s'agirait pour les premiers d'un simple effet de contact, d'une véritable action moléculaire, empêchant la vie et la prolifération des bactéries. Ils ne détruisent donc pas les tissus comme le font les désinfectants minéraux; mais ils sont toxiques, incompatibles avec la vie du microorganisme. On parviendra même, espérons-le, à trouver pour chaque agent infectieux le toxique spécifique, de la même manière qu'on

a trouvé la quinine pour le germe paludéen et l'acide salicylique pour l'agent rhumatismal.

Les médicaments aromatiques, *dans leur action locale*, pourraient à la rigueur exercer une action nuisible sur les tissus organiques, mais le degré de concentration, où on les emploie, ne suffit pas à réaliser cette action nuisible, quoique répondant à tous les desiderata de l'antisepsie topique. Un autre avantage, dans cette action locale, résulte de leur non-combinaison avec l'albumine, c'est que leur effet, loin de se neutraliser, peut se continuer d'une manière plus ou moins indéfinie, aboli seulement pour l'évaporation du produit (1).

D'ailleurs le but poursuivi dans leur application locale, tant en chirurgie que dans les diverses autres branches de l'art de guérir, n'exige d'ordinaire pas des matériaux antiseptiques la réalisation d'une désinfection complète, c'est-à-dire la destruction totale de tous les microorganismes et de leurs spores ou germes durables; un effet simplement antiseptique (non dans le sens étymologique, mais dans le sens qu'y attachent les bactériologues modernes), c'est-à-dire l'arrêt de la végétation, de la multiplication des bactéries suffit le plus souvent; l'effort curateur de la nature fait le reste.

(1) SCHMIEDEBERG, *Arzneimittellehre* 1888, p. 115.

Absorbés ensuite et introduits dans le courant sanguin, les médicaments aromatiques pourraient continuer à y exercer leurs vertus microbicides et à produire une antiseptic générale; mais malheureusement les doses nécessaires à cet effet ne sont pas sans danger pour l'organisme. Si leur effet est ici encore différent de celui des minéraux, si notamment ils ne se fixent pas sur l'albumine de nos tissus, ils n'en exercent pas moins une véritable toxicité dynamique générale, se reportant surtout sur la partie la plus sensible du corps, sur le système nerveux.

On ne saurait mieux comparer leur action qu'à celle des alcaloïdes végétaux et cela ne doit avoir rien d'étonnant, puisqu'il se confirme de plus en plus que ces alcaloïdes se rattachent eux-mêmes à la série aromatique et seraient des dérivés plus ou moins complexes des bases pyridiques et chinoliques.

En somme, tout en tenant compte de la toxicité spéciale des produits aromatiques, nous pouvons conclure, avec BERNATZIK et VOGL, que c'est parmi eux qu'on doit chercher les meilleurs agents de la désinfection locale et générale.

Les antiseptiques, servant aux usages thérapeutiques, disent ces auteurs (1), doivent avoir

(1) BERNATZIK et VOGL. *Lehrb. der Arzneimittellehre*, 1^{re} Hälfte, 1884.

la propriété d'empêcher l'action nuisible des agents de fermentation et de putréfaction, de l'empêcher le plus vite et le plus complètement possible, sans toutefois nuire à l'organisme humain dans leur action soit locale, soit générale. Ce sont surtout les aromatiques, qui remplissent cette condition, les aromatiques, qui, sans provoquer d'action générale nuisible, forment des agents de désinfection très-actifs.

Oui, grâce à leur peu de toxicité et à leur élimination rapide, c'est dans la série aromatique qu'on devra chercher les antivirulents, les antiseptiques internes, capables de s'opposer aux processus infectieux généralisés par voie sanguine.

Jusqu'à cette heure, il est vrai, les tentatives, dirigées dans ce sens, n'ont pas produit les résultats espérés, mais il n'y a aucun motif de se décourager. Nous avons au moins obtenu quelques résultats partiels et nous ne pouvons certainement pas oublier qu'il n'y a pas si longtemps que les théories infectieuses aient vu le jour.

Si nous ne possédons pas encore de spécifique pour chaque type d'infection spéciale, au moins la thérapeutique générale de nos maladies infectieuses a fait d'immenses progrès et nous ne devons pas craindre de dire qu'ici encore les médicaments aromatiques brillent au premier rang de nos agents défensifs.

A côté de la méthode de désinfection générale une autre voie curative des maladies infectieuses nous est aujourd'hui ouverte. Grâce aux découvertes de GAUTIER, BRIEGER, BOUCHARD et tant d'autres, nous savons qu'en général les microbes ne causent pas par eux-mêmes la mort du sujet qu'ils ont envahi, mais bien par des produits secondaires de leur vitalité, les *ptomaines*, bases analogues aux alcaloïdes végétaux.

Si nous parvenions donc à neutraliser ces poisons sécrétés par le microbe, nous lui aurions enlevé la plus grande partie de ses influences funestes. Et qui dit que la pharmacologie expérimentale, tendant la main à la chimie physiologique, ne parvienne tôt ou tard à trouver l'antidote de ces *toxines*?

Il y a ici lieu de se demander (et je ne sais si cette question ait jamais été soulevée) si les dosimètres, quand ils prétendent juguler les maladies par les alcaloïdes naturels à dose utile, par ce qu'ils appellent les *incitants vitaux*, les *modificateurs dynamiques*, les *régulateurs* des actions de l'organisme troublées par la maladie, si donc les dosimètres ne font pas de l'*antidotisme*? Pour nous, la chose nous semble à peu près certaine.

Et en effet il est prouvé que l'action funeste des bactéries pathogènes est due à leurs produits de désassimilation. Ces produits secondaires d'ailleurs sont regardés comme semblables, sinon

identiques, aux alcaloïdes végétaux. Tous deux sont des amines, des diamines, dont les radicaux seuls varient (BRIEGER). D'autre part si le microbe est une cellule végétale et si les ptomaïnes sont le produit de sa fonction vitale plutôt que celui de la désagrégation de la molécule albumineuse organique, qu'y a-t-il de plus naturel que la ressemblance, l'identité même des deux sortes de bases?

L'action des ptomaïnes serait dynamique, s'exerçant sur les centres nerveux: la réaction organique, la fièvre à son tour serait d'origine chimique, comme nous le verrons, et mise en branle par l'action moléculaire, dynamique des ptomaïnes sur les centres calorifiques, vaso-moteurs.

Quoi de plus naturel alors que de trouver dans cette immense catégorie de bases des poisons qui s'annihilent, dont l'action est contraire, antidotique, comme on en rencontre dans des genres différents de plantes, dont le mode de nutrition, l'activité vitale, les fonctions organiques sont différents et même dans une seule et même plante.

Grâce à cet antidotisme, l'organisme n'ayant plus affaire qu'aux microbes, retrempé dans ses forces, aurait vite raison de ces derniers par la phagocytose et d'autres moyens de défense.

L'immunité, déterminée par les vaccins chimiques de PASTEUR, est regardée aussi comme

une modification moléculaire durable et une puissance dynamique, vitale, acquise par nos cellules organiques, puissance de résistance contre l'empoisonnement ptomainique; la *guérison* dans l'infection générale serait basée sur cette même puissance de résistance. Cela nous donne tout lieu d'espérer que l'on trouvera un jour des substances naturelles ou artificielles, caractérisées chimiquement et physiologiquement, qui agiront, à dose fixée, à l'égal d'un vaccin chimique, pour nous protéger contre l'agent infectieux.

Un pas dans cette voie, nous semble-t-il, est fait par suite de la découverte, par BAMBERGER et MÜLLER, des produits hydrogénés des naphtylamines et notamment de la β *tétrahydro-naphtylamine* (V. partie spéciale, page 43), qui sur divers animaux et probablement aussi sur l'homme, à dose suffisante, produit les mêmes symptômes que certaines ptomaines provenant de cultures microbiennes : l'exaltation des centres psychiques, la paralysie motrice précédée de convulsions, l'abolition de la sensibilité et de l'excitabilité électrique, la mydriase et même l'augmentation de la température avec tous les caractères d'une fièvre ou d'une réaction organique pouvant atteindre 44 degrés C.

Nous avons donc tout lieu d'espérer en l'avenir de la thérapeutique active, causale. Et si pour le moment nous ne sommes pas parvenus à découvrir dans l'arsenal pharmaco-dynamique

les moyens d'immuniser contre la maladie future ou de juguler d'une manière nette et prompte la maladie produite, au moins pouvons-nous dire que parmi les corps aromatiques nous avons découvert déjà nombre de moyens médicamenteux précieux, qui tous d'une manière plus ou moins énergique, possèdent, outre certaines propriétés accessoires différant d'après leur constitution chimique, des effets antipathogènes par excellence : des effets *antiseptiques*, *antiphlogogènes*, *antipyrétiques* et *antidououreux*.

Qu'ils sont insensés, ceux qui oseraient prétendre que depuis les méthodes Broussaisiste et Rasorienne la thérapeutique de nos affections n'a pas fait de progrès!

Que nos vieux médecins reportent un peu leurs regards en arrière vers cette époque encore peu reculée, où les trois grandes armes du thérapeute actif, luttant contre les *pyrexies*, étaient la saignée, le vomitif et la purgation, auxquelles est venu plus tard heureusement se joindre le trop célèbre sulfate de quinine. Cet arsenal thérapeutique pouvait peut-être suffire aux médecins d'alors, mais que ferions-nous avec ce simple bagage, aujourd'hui que la manière d'apprécier la pathologie a été révolutionnée de fond en comble par les immortelles découvertes de ces génies, qui ont nom PASTEUR, KOCH, BRIEGER et GAUTIER?

Quels immenses besoins thérapeutiques n'ont

pas fait naître ces nouvelles découvertes pathogéniques!

C'est la série aromatique qui pour la plus grande part est venue combler ces lacunes et nous fournir tant d'armes, répondant aux besoins nouveaux. Et pour n'en donner qu'une preuve : où en seraient, sans cette série aromatique, les médications antiseptiques des divers organes internes : du poumon, de l'estomac et de l'intestin, du rein et de la vessie, et aussi la thérapeutique dermatologique?

Certes le sulfate de quinine de nos prédécesseurs n'a pas perdu tout son prestige et n'a pas mérité le discrédit, où est tombé l'emploi de la lancette et du vomitif dépresseur et cela à cause de ses qualités se rapprochant merveilleusement de celles de nos aromatiques, dont il ne serait aussi qu'un dérivé naturel. Mais à côté de lui que de moyens n'avons-nous pas aujourd'hui à notre disposition pour lutter avantageusement contre les ennemis nuisibles, mais si nombreux, qui nous octroient tant de maux divers. Qui ne rendra hommage aux services rendus à nos malades par l'acide phénique, l'acide salicylique, la créosote, les camphres, l'essence de térébenthine, l'antipyrine, la naphtaline et le naphtol et tant d'autres succédanés de ces corps principaux? Et que nous sommes loin encore d'avoir épuisé les ressources fournies par cette merveilleuse série, dont le noyau fut fixé par KÉKULÉ.

Le règne végétal avec ses conifères, ses arbres à camphre, ses goudrons de bois divers et ses goudrons de houille, nous a déjà fourni bien des médicaments, dont la réputation n'est plus à faire. Nous pouvons même dire aujourd'hui que la fabrication de notre gaz d'éclairage est devenue un accessoire industriel et que le plus grand intérêt s'attache à l'extraction analytique des nombreux produits aromatiques, renfermés dans ses résidus : hydrocarbures, phénols, acides et bases aromatiques.

Mais que ne nous réserve pas dans un avenir prochain la synthèse chimique, aidée du perfectionnement de nos agents physiques de calorifique et d'électricité?

On voit par ce qui précède que la science thérapeutique se développe parallèlement aux découvertes chimiques.

Aussi faut-il que le thérapeute moderne, s'il veut bien saisir l'importance et l'enchaînement de ses études, soit doublé, non seulement d'un physiologiste parfait, mais d'un chimiste à toute épreuve.

L'étude, que nous faisons dans la partie spéciale de ce traité des divers corps définis de la série aromatique, repose sur une division exclusivement chimique.

Pour compléter notre étude nous devons

examiner dans un second travail les corps qui, quoique devant leurs propriétés curatives à des produits aromatiques : essences, acides etc... n'ont pas été étudiés de façon à permettre l'explication rationnelle de leur composition et leur classement chimique; mais le nombre de ces composés est évidemment appelé à diminuer de plus en plus et même à disparaître un jour sous l'influence de l'infatigable travail du chimiste.

Quel bel avenir pour la thérapeutique! Nous prévoyons déjà le moment où la division de chaque cours de thérapeutique spéciale se fera, de la manière la plus simple et la plus claire possible, en ces cinq grandes classes de corps médicamenteux

1. Métalloïdes.
2. Métaux.
3. Corps gras.
4. Corps aromatiques (y compris les alcaloïdes et glucosides).
5. Corps albuminoïdes.

Ce sera le triomphe de la chimie pharmaceutique, l'avènement d'une matière médicale simple et rationnelle, dépouillée de toutes ces drogues inutiles, où les corps les plus disparates n'iront plus se mettre côte à côte, à la grande joie de l'étudiant et du savant, incapables d'aimer d'autres sciences que celles basées sur la raison et dont l'empirisme est absolument exclu,

Ce sera aussi la mort en grande partie du charlatanisme, cette plaie sociale, cette grande exploitation de l'humanité, qui trouve une force dans l'existence de ces multiples drogues à composition plus ou moins énigmatique, plus ou moins mystérieuse et dont les vertus factices frappent l'esprit crédule du *vulgum pecus* et peut-être même du médecin, incapable de s'orienter dans le dédale des milliers de médicaments nouveaux, des soi-disantes spécialités, qui encombrant nos pharmacies.

Nous ne nierons pas que pour le quart d'heure la furie analytique et synthétique de nos chimistes et l'inondation de nos pharmacies par cette pléiade de médicaments nouveaux, bien que définis et classés chimiquement, ne présente aussi ses dangers, pour ceux surtout qui ne sont pas à même de suivre ce mouvement vraiment vertigineux.

Le commerce pharmaceutique y trouve de quoi lancer tous les jours quelque produit nouveau, dont on vante un moment les vertus médicamenteuses au delà de toute mesure, mais qui finit bientôt, sous l'influence d'un contrôle sérieux, par tomber en discrédit, après avoir réussi tout au plus à faire verser quelques milliers de francs dans les caisses d'une usine de produits chimiques.

Que le médecin donc se mette en garde contre un enthousiasme trop fébrile en faveur

de la nouveauté non éprouvée; qu'il laisse avant de prescrire la panacée, l'expérience des maîtres prononcer; qu'il songe avant tout que nous sommes aujourd'hui dans une période de transition, où règnent encore la confusion et l'arbitraire; mais de cette période de tâtonnements et de doute naîtra l'ère de la thérapeutique rationnelle et scientifique. La chimie, l'expérience pharmaco-dynamique et clinique fixeront les bases de cette science et il en résultera, non une complication plus grande, mais la simplification et la certitude dans nos études pharmacologiques et thérapeutiques.

Malgré la confusion apparente, que fait naître la production de tant de médicaments nouveaux, pour le médecin qui n'a pu se tenir au courant de l'évolution nouvelle de notre matière médicale, nous pouvons cependant affirmer que le chemin parcouru en vue d'établir la thérapeutique moderne sur des bases scientifiques, est vaste.

Déjà l'étude des *antiseptiques* est sortie du chaos, où l'avaient plongée le manque d'examen comparatif et souvent des idées préconçues en faveur de l'un ou de l'autre produit. Leur valeur respective commence à être fixée.

Les divers moyens thérapeutiques servant

à l'*antipyrèse* ont reçu l'honneur qui leur revenait. Nous sommes un peu revenus de l'enthousiasme professé successivement en faveur de la kairine, de la thalline, de la quinoline, de l'antipyrine, de l'antifébrine, de la phénacétine, méthacétine, exalgine, pyrodine, antithermine etc...

Nous verrons dans la partie spéciale de ce travail qu'il y a à rabattre beaucoup des mérites respectifs de chacun de ces produits. Les indications se raréfient et ont paru même nulles pour certains d'entre eux; et s'il est utile de les connaître tous pour en avoir une idée d'ensemble, il est un fait quasi-établi que plusieurs sont appelés à disparaître, faute d'indications spéciales.

Leur étude aura donc eu plutôt un intérêt théorique que pratique, car il semble ressortir de plus en plus de l'étude approfondie de l'*antipyrèse* que l'hydrothérapie y tient et tiendra peut-être encore longtemps le haut du pavé.

Nous avons vu quelle est la valeur désinfectante, antiseptique des médicaments aromatiques, comparée à celle des métaux et des métalloïdes : non combinaison avec l'albumine, non altération de la vitalité des tissus, absorption lente, prolongation d'action, élimination rapide parallèle à l'absorption et non fixation dans les organes. Ce sont ces diverses qualités qui ont fait croire un moment au détrônement

de l'iodoforme en usage local par les dérivés aromatiques : hydrocarbures fixes (naphtaline), hydroxyles (naphtol), bases aniliques (antipyrine, antifebrine), éthers d'acides aromatiques (Salol, Bétol).

Malheureusement ces divers corps, à côté de certains avantages, ne possédaient pas la valeur modificatrice du dérivé gras iodique et jusqu'ici c'est ce dernier qui tient la corde en antisepsie locale, malgré ses inconvénients et ses dangers.

Disons cependant de suite qu'on semble à l'heure actuelle entré dans une voie nouvelle, qui promet d'être féconde en heureux résultats; je veux dire qu'on est en train de faire des recherches pour parvenir à réaliser les effets avantageux de l'iodoforme sans devoir craindre l'effet toxique. Et pour cela on s'est adressé aux divers dérivés iodés de la série aromatique.

On a d'abord tâché de substituer à l'iodoforme l'*iodol*, auquel on reconnaissait les qualités de renfermer moins d'iode (V. Partie spéciale, p. 70) et de n'avoir pas d'odeur. Il s'agissait ici d'un corps pour ainsi dire intermédiaire entre la série grasse et la série aromatique, le Pyrrol renfermant 5 H dont 4 H sont remplacés par 4 I. On avait cru déjà constater une moindre toxicité pour le dernier produit que pour le dérivé iodé gras, mais malheureusement on fut obligé d'un autre côté de lui reconnaître le désavantage d'une irritation plus forte.

Puis est venu le *sozoïodol*. Ici l'iode est rattaché à un noyau aromatique pur. Il s'agit en effet, sous le nom de *sozoïodol*, des sels de l'acide *diiodoparaphénylsulfureux*. Ceux-ci seraient également inodores et dépourvus même de toute toxicité.

Enfin voici qu'EICHHOFF (1), d'Elberfeld, nous annonce des essais très-encourageants faits avec les dérivés de substitution iodée des acides phénique, salicylique et thymique. Le dernier dérivé surtout, le dithymoldiiodé ou *aristol* se serait montré excessivement avantageux à tous les points de vue et notamment en ce sens qu'il serait dépourvu de tout caractère toxique et s'éliminerait même comme tel par les urines, sans abandonner l'iode qu'il renferme. Quels avantages ne présenterait pas un composé pareil, si à côté d'une réelle valeur antiseptique, il pouvait déployer l'action modificatrice de l'iode, sans aucun désavantage pour notre organisme. L'expérience de l'avenir prononcera.

Nous conseillons aux médecins d'apporter chacun leur part pour aider à trancher une question aussi intéressante, aussi éminemment utile pour la pratique médicale.

A l'ensemble des qualités déjà décernées aux corps aromatiques, nous devons joindre un

(1) *Therapeutische Monatsh*, heft 2. 1890, p. 85,

autre immense avantage, que ne possèdent pas nos principes minéraux, c'est celui de pouvoir avantageusement remplir le rôle de *désinfectants intestinaux*, auxquels les découvertes modernes sur la putréfaction intestinale et les maladies infectieuses de cet organe en même temps que les brillantes études de BOUCHARD sur les *auto-intoxications* ont fait attribuer une si grande importance.

En effet à l'encontre des métaux et des métalloïdes, qui forment avec les peptones gastriques des combinaisons solubles et très-dialysables, dont l'absorption s'opère avec rapidité, les aromatiques ne s'absorbent d'ordinaire qu'avec difficulté, passent souvent inaltérés à travers le réservoir stomachal et vont déployer leur activité désinfectante au niveau du tractus intestinal, pour nous donner sans peine ce que nous refusent souvent le charbon, l'iodoforme, le sulfure de carbone et les sels minéraux de Bismuth.

Citons ici les avantages que présentent, en antiseptic intestinale, la naphthaline, le naphтол, le salicylate de Bismuth, le salicylate de phényle ou salol, le salicylate de naphтыle ou Bétol, la créosote, la créoline, le thymol et comme nous le fait remarquer SCHMIEDEBERG (1) l'im-

(1) SCHMIEDEBERG, *Arzneimittellehre*, 1888, 2^{me} édit. p. 119

portante série, encore trop peu prise en considération, des éthers glycéринés des acides aromatiques.

Dans certains cas *l'injection sous-cutanée* de produits peu résorbables, à action lente et continue, pourrait aussi avoir de grands avantages en ce sens que l'action topique serait plus marquée tandis que l'action générale serait également plus régulière et moins brusque. A ce point de vue conviendraient certains aromatiques, et notamment l'aristol dans le traitement de la syphilis.

C'est enfin dans la série aromatique que la *médication pulmonaire* antiseptique vient puiser ses armes les plus précieuses, tant à employer sous forme d'inhalations, de pulvérisations que par voie gastrique et même à injecter, à l'exemple hardi de HILLER, dans le tissu parenchymateux du poumon, ou dans la trachée et les bronches, à l'exemple de ROSENBERG, BEEHAG et BYROM-BRAMWELL.

Nous avons déjà dit un mot de la thérapeutique moderne des maladies infectieuses générales. C'est ici le lieu d'entrer plus avant dans cette question, la plus importante peut-être de la médecine moderne et dont la solution définitive est réservée à l'avenir. Nous croyons faire besogne utile en exposant l'état actuel de nos connaissances, en montrant les grands jalons

posés par nos savants, leur enchaînement encore hypothétique, faute de matériaux, mais qui sera consacré tôt ou tard par la science expérimentale.

Tout le monde à cette heure se représente parfaitement le tableau de l'*infection générale* primaire ou secondaire et de l'*intoxication parallèle*. Que fera rationnellement le médecin, armé comme il l'est aujourd'hui, devant une telle éventualité? Se bornera-t-il à soutenir l'organisme dans sa lutte contre l'agent infectieux? Nous croyons que ce serait là une défection inexcusable et nous possédons, quelque restreintes qu'elles soient, des armes sérieuses pour prendre l'offensive contre l'ennemi. L'arme défensive du secours apporté à l'organisme doit être rangée au second plan de bataille.

Quant à l'attaque offensive, deux procédés pour la réaliser se présentent naturellement à notre esprit :

1° Tuer les microbes ou du moins empêcher leur développement et leur multiplication.

2° Neutraliser par un antidote les produits nuisibles qu'ils secrètent en attendant leur élimination naturelle.

Pour ce qui regarde le premier mode d'attaque, nous avons déjà fait entrevoir qu'il n'est pas tout juste des plus simples.

La plupart des meilleurs microbicides connus hélas! ne nuisent pas seulement aux microbes mais aussi à tout notre organisme. S'ils tuent la

cellule végétale accidentellement introduite, ils ne tuent pas moins les cellules de notre substratum organique et produiraient ainsi la mort générale de l'individu. On comprendra aisément que les métaux et métalloïdes, comme le mercure, l'iode etc.... qu'iqu'étant des germicides par excellence ne peuvent être introduits sans danger en quantité suffisante pour stériliser le sang et les tissus. Dès lors quelques centigrammes de bichlorure de mercure, disséminés dans le sang et les liquides interstitiels, que peuvent-ils contre des myriades de bactéries, occasionnant la maladie infectieuse?

C'est encore en dernière ressource parmi les corps aromatiques qu'on trouvera les remèdes antiinfectieux les plus puissants.

Parmi les produits, qui tout en étant le moins toxiques pour l'organisme puissent développer des effets microbicides marqués au milieu de nos humeurs et de nos tissus, nous pouvons déjà citer plusieurs substances aromatiques, entre autres : l'acide phénique et les phényl-sulfates, l'acide salicylique et ses sels, le salol, l'eucalyptol et nous y rangerons bientôt l'acide oxynaphthoïque et ses sels, l'aristol, les dérivés iodés de l'acide phénique et de l'acide salicylique etc..... Nous ne désespérons même pas de voir le jour où l'on trouvera ce produit merveilleux, qui passera intact à travers l'organisme humain, sans développer d'action toxique marquée, mais

bien une efficacité parfaite, en proportions voulues, contre l'hôte étranger qu'il rencontre sur son passage.

Quant au second mode d'attaque offensive, la neutralisation des *toxines* par lesquelles les microbes détruisent la vie de l'organisme, qu'ils ont envahi, la stratégie n'en est pas beaucoup mieux connue.

Toutefois les immenses progrès réalisés en ces dernières années dans le domaine de la chimie biologique ne pourra manquer d'avoir son retentissement sur les sciences thérapeutiques.

L'expérimentation pharmacologique, aidée des inépuisables ressources de la chimie organique, les expériences sur les animaux d'abord, sur l'homme sain ensuite et enfin l'expérience clinique, nous ouvriront, espérons-le, bientôt, des horizons nouveaux.

La chimie biologique en effet et en particulier la chimie bactériologique, qu'illustrent des noms comme ceux de PASTEUR, KOCH, NENCKI, GAUTIER, BRIEGER, HOFFA, STERNBERG, BOUCHARD, et tant d'autres, nous ont fait connaître déjà en très grande partie les *leucomaines*, produits naturels de nos tissus, et les produits toxiques ou *ptomaines*, secrétées par les agents microbiens de chaque maladie.

On connaît donc pour plusieurs de nos maladies septiques le produit alcaloïdique spécial ou les produits alcaloïdiques qui seraient cause

de la plupart des symptômes de la maladie correspondante et même de la mort.

C'est ainsi que les symptômes de la *fièvre puerpérale* paraissent dus à la présence dans le sang et les tissus de plusieurs poisons basiques trouvés par BOUGET, non seulement dans le cadavre, mais même dans l'urine de femmes souffrant de cette terrible maladie.

Mais nous ne pouvons laisser de faire valoir ici une distinction aujourd'hui généralement admise dans les processus septicémiques, soit chirurgicaux, soit puerpéraux. Il existe selon HOFFA (1) une *septicémie par intoxication* ou *intoxication septique* ou *saprémié* et une *septicémie par infection* ou *infection générale septique*.

La genèse de la première s'expliquerait par la résorption simple de produits putrides multiples, toxines et ferments, au niveau d'une plaie chirurgicale ou puerpérale septique.

La seconde est l'analogue des maladies septicémiques du lapin et de la souris, générales d'emblée, sans manifestation morbide locale antécédente.

Dans le 2^d cas la mort serait due 1^o) à l'action des ferments, notamment du ferment fibrinogène, né sous l'influence de la décomposition énorme des globules blancs, 2^o) par la formation dans le

(1) HOFFA. *Zur lehre der Sepsis und des Milzbrandes Archiv. f. Klin. Chirurg.* Bd. XXXIX—H. 2. 1889.

sang, à la suite du développement et de la multiplication bactérienne, d'une toxine spéciale. La présence de cette toxine et ses effets ont fait donner à la maladie le nom de *mycose septo-toxique* du sang. Il s'y agirait d'une oxydation par les microbes de la *créatine musculaire* $C_4H_9N_5O_2$ non toxique, amenant le développement de la *méthylguanidine* ou *méthyluramine* $C_3H_7N_3$, très toxique. Comme il s'agit donc d'un processus d'oxydation développant dans l'espèce l'agent mortel, l'auteur (1) regarde comme une conduite rationnelle l'administration des corps réducteurs, comme la glycérine.

Les symptômes du *tétanos*, maladie dont l'agent pathogène animé est le bacille de Nicolaïer, devraient leur éclosion, selon BRIEGER (2), à quatre ptomaines différentes, que l'auteur est parvenu à extraire d'une culture pure du bacille. Ce seraient 1) la *tétanine*, $C_{14}H_{30}N_2O_4$ produisant le *tétanos* quand elle est injectée à petite dose chez la souris, 2) un *alcaloïde non encore nommé*, qui détermine également le *tétanos* plus un flot de salive et de larmes, 3° la *tétanotoxine*, $C_5H_{11}N$ produisant d'abord du tremblement puis de la paralysie et en dernier lieu de violentes convulsions; en 4° la *spasmotoxine*, produisant des convulsions cloniques et toniques.

(1) HOFFA. Loc. cit.

(2) BRIEGER, *Microbes, ptomaines et maladies*. Trad. de ROUSSY et WINTER. Paris-Doin. 1887,

Ces divers poisons se localiseraient presque exclusivement dans le système nerveux et passeraient seulement en minime quantité dans la circulation générale.

BRIEGER (1) a extrait de vieilles cultures du *Bacille typhique d'Eberth*, une ptomaine à action toxique, la *typhotoxine* $C_7 H_{17} NO_2$. Les principaux symptômes déterminés chez les cobayes par son inoculation à doses minimales sont une faiblesse extrême, une diminution progressive des battements du cœur et de la respiration et une diarrhée séreuse très abondante. La mort survient endéans les douze à quarante-huit heures.

Dans le *charbon* HOFFA (2) a découvert l'*anthracine* $C_3 H_6 N_2$. Il admet la possibilité de l'identité de cette base avec celle de la formule $C_3 H_8 N_2$, que BRIEGER retira de cultures de *bacille cholérique*. C'est également une base très toxique. Des lapins inoculés montrèrent les symptômes suivants : tout d'abord de l'agitation, l'accélération du cœur et de la respiration, après quelque temps somnolence, respiration plus profonde, lente et irrégulière, dilatation pupillaire; enfin diarrhée, dyspnée intense, mort dans des convulsions asphyxiques. Dans des cultures de *bacillus anthracis*, BRIEGER avait aussi

(1) BRIEGER loco citato.

(2) HOFFA loc. cit.

rencontré des traces de la *méthylguanidine*, dont HOFFA fait l'agent toxique des injections septicémiques.

De son côté BOCKLISCH (1) a retiré cette même *méthylguanidine* de cultures du bacille de Finkler-Prior, mais seulement quand en même temps sur les mêmes cultures avaient agi les bacilles de la putréfaction, et peut-être bien celui de Koch-Gaffky (septicémie de souris et lapin), que certains auteurs ont démontré dans les liquides putréfactifs. BOCKLISCH explique par la nécessité de la réunion de deux sortes de germes, pour produire une ptomaïne toxique, la rareté relative des cas d'empoisonnement par la viande d'animaux morts de maladies septiques.

DIXON MANN (2) rencontra dans des cadavres de typhoïdiques outre la *choline* $C_5H_{15}NO_2$, peu toxique, un *alcaloïde cadavérique spécial*, différant de la typhotoxine de BRIEGER et dont l'injection sous-cutanée de 5 milligrammes de sel chlorhydrique tua le cochon d'Inde en produisant les symptômes suivants : Dyspnée, dilatation et rigidité pupillaires, diarrhée et sécrétion bronchique abondante, paralysie de la motilité et de la sensibilité. Une même base.

(1) *Jahresbericht der Berl. Chem. Gesellsch.* Bd. XX.

(2) *Medic. Chron. March, April* London 1888, cité par *Jahresb. u. d. fortschr. in d. lehre v. d. Path. Mikroorg.* BAUMGARTEN. 1888 H. 2.

ne produisant cependant ni diarrhée ni catarrhe bronchique fut trouvée par l'auteur, outre la *choline*, dans le cadavre d'un *septicémique*. Dans des cadavres de non-infectieux il ne trouva que la choline et des alcaloïdes peu toxiques, dont la propriété spéciale est de produire des convulsions tétaniques.

Les produits, rencontrés dans les cadavres typhoïdiques et différant de la typhotoxine, pourraient peut-être ne pas être spécifiques mais ne constituer que diverses modifications de la première base, produites par le mélange du bacille d'Eberth avec d'autres bactéries au niveau de l'intestin, mélange qui, comme BOCKLISCH (1) l'a montré, peut exercer une sensible influence sur la nature des ptomaines.

VAUGHAN (2) a retiré du *lait altéré* (chaleur, germes) un produit basique spécial, qu'il a nommé le *tyrotoxinon* ou *tyrotoxine*. Cet agent serait la cause de certaines diarrhées estivales, qu'on observe si souvent chez les enfants. VAUGHAN admet chez ces derniers deux sortes de diarrhées d'origine différente : 1^o) les diarrhées *catarrhales, muqueuses*, qui seraient occasionnées par des productions saprophytiques, 2^o) les diarrhées *sécrues et cholériformes*, dues à des germes pathogènes spécifiques, élaborant

(1) Loc. Cit.

(2) VAUGHAN, V. *Medical News*, 1888, 9 Juni.

un corps chimique spécial, qui est probablement analogue au tyrotoxicon $C_{10}H_{12}N_2O_2$, trouvé dans le lait altéré.

Ce *tyrotoxicon* donc se forme quelquefois dans le lait par un temps chaud. Outre la diarrhée, il produit des nausées, des vomissements, de la céphalalgie, l'accélération du pouls, l'anxiété respiratoire, une grande prostration avec stupeur, la dilatation pupillaire, la dilatation vasculaire périphérique ou une espèce de *rash scarlatiniforme*.

Nous venons donc de voir que, d'après VAUGHAN, certaines diarrhées proviendraient de l'action sur l'intestin de bases élaborées par les saprophytes de la putréfaction. Et en effet on a retiré des liquides putréfactifs diverses bases alcaloïdiques ou ptomaïnes.

Il y en a qui sont liquides, volatiles, ne renfermant pas d'oxygène. Ce sont la *parvoline* $C_9H_{13}AZ$, l'*hydrocollidine* $C_8H_{13}AZ$, l'*éthylène-diamine*, $C_2H_4(AZH_2)_2$, une base $C_{27}H_{38}AZ_4$, une autre base pyridique $C_{10}H_{15}AZ$, la *collidine* $C_8H_{11}AZ$, la *neuridine* $C_5H_{14}AZ_2$, la *cadavérine* $C_5H_{16}AZ_2$, la *putrescine* $C_4H_{12}AZ_2$ et enfin la *saprine* $C_3H_{16}AZ_2$:

Trois seulement de ces bases se sont montrées toxiques. Ce sont 1° l'*hydrocollidine*, qui chez les oiseaux, provoque des vomissements, le hérissement des plumes, de la faiblesse avec paralysie; des contractions spasmodiques des pattes, de la queue et du cou; la mort arrive,

en moins d'une heure, avec le cœur en diastole. 2^o l'éthylène-diamine (BRIEGER) et 3^o la base pyridique $C_{10}H_{15}AZ$. (GUARESCHI et MOSSO) à action analogue à celle du curare et dilatant la pupille.

L'autre série de bases putréfactives renferment de l'oxygène. On les retrouve d'ailleurs dans les tissus normaux aussi bien que dans les tissus en putréfaction. Elles forment, selon HUGOUNENG (1) une transition entre les ptomaines provenant de la décomposition microbienne et les leucomaines ou alcaloïdes physiologiques.

Ce sont la *névrine* $C_5H_{12}AZ(OH)$; la *choline* $C_5H_{15}AZO_2$; la *muscarine animale* $C_5H_{15}AZO_3$ ou *oxynévrine*; les *oxybétaines* de Pouchet : $C_4H_{18}AZ_2O_6$ et $C_5H_{12}AZ_2O_4$; la *gadinine* $C_7H_{17}AZO_2$ retirée par BRIEGER de la chair putréfiée de morue; la *mydine* $C_8H_{11}AZO$, extraite par BRIEGER des viscères humains; enfin la *mydatoxine* $C_6H_{15}NO_2$ trouvée également par BRIEGER dans la viande de cheval en putréfaction depuis quatre mois et la *mydalcine* (?). Toutes ces ptomaines oxygénées sont toxiques, à part la *gadinine* et la *mydine*.

La *choline*, la *névrine* et la *muscarine* se ressemblent dans leur action toxique et ne diffèrent que par un pouvoir plus ou moins intense.

(1) Cité par DE THIERRY. Thèse de Paris. *Contrib. à l'étude des alcaloïdes microbiens et physiologiques* n° 195. 1889.

Elles exercent sur les nerfs sécrétoires et les muscles lisses une action excitante; stimulent l'appareil inhibitoire du cœur : phénomènes en tout semblables à ceux que produit la muscarine végétale, provenant de l'*amanita muscaria*, (FLIEGENPILZ) et contraires à ceux provoqués par l'*atropine*. La muscarine animale est le principe le plus vénéneux des trois.

L'effet produit, notamment sur la grenouille, par la *mydatoxine* et les *oxybétaines* de Pouchet font rapprocher ces bases de la *curarine*.

On a trouvé dans l'*hydrophobie* un alcaloïde très-toxique, dont une petite quantité cause les premiers symptômes de la rage, une plus grande quantité les symptômes finaux. De petites doses répétées donnent l'immunité (vaccin chimique de PASTEUR).

Dans la *diphthérie*, ROUX et YERSIN ont extrait des cultures pures du bacille de Loeffler un poison soluble. Ce serait ici non un alcaloïde mais un *ferment*. Les symptômes, depuis une paralysie passagère jusqu'à la mort, dépendraient de la dose injectée. On espère pouvoir immuniser aussi un jour contre cette maladie redoutable. Ce ferment est une albumose spéciale, qui, contrairement aux alcaloïdes, se laisse détruire par la chaleur.

Cet exemple d'albumines toxiques n'est pas rare dans la nature. On sait que les peptones avant d'avoir passé par le foie sont très toxi-

ques. Elles empêchent la coagulation du sang, produisent le coma, des convulsions et la mort.

On connaît d'autre part l'action coagulante du ferment fibrinogène.

Le venin du serpent (*cobra capello*) et le principe phlogogène du *Jequirity* seraient des albumoses spéciales (WEIR MITTCHELL, REICHERT, VON HIPPEL, NEISSER, SALOMONSSON) (1).

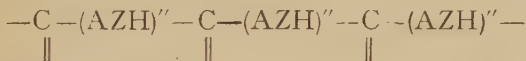
Donc, les premiers produits de la modification hydrolytique, fermentitielle des albumines et albuminoïdes sont déjà toxiques (peptones) à moins d'avoir subi une certaine modification dans le foie ou un passage à l'état anhydre.

Ultérieurement dans l'intestin, sous l'influence de la continuation de la fermentation hydrolytique, l'albumine continue à se scinder et à produire des dérivés azotés à caractère amine ou amide; des acides gras; des acides, phénols et bases aromatiques. Nous signalerons parmi ces produits nombreux de la fermentation normale la *glycine* $C_2H_5NO_2$, la *leucine* $C_6H_{11}(NH_2)O_2$, la *tyrosine* $C_9H_{11}NO_3$, l'*acide asparaginique* $C_4H_5(NH_2)O_4$, l'*acide glutaminique* $C_5H_7(NH_2)O_4$, la *guanidine* $C(NH_2)_2NH$, certains *acides gras volatils*, l'*acide benzoïque*, l'*acide cyanhydrique*, des *aldéhydes d'acides gras*, et de

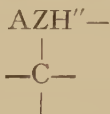
(1) LAUDER BRUNTON, *The Pharm. Journ. and Transact.*
Juni 15, 1889,

l'acide benzoïque, l'urée $\text{CO} < \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$, la créatine $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$, la créatinine $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$, l'acide hippurique $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_5$, l'acide urique $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$, la xanthine $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$, l'hypoxanthine $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}$, l'adénine $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$, la guanine $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$, le phénol, l'indol $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$, le scatol $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}$ et autres produits à odeur stercorale.

La naissance de ces divers corps, quelque complexes et quelque nombreux qu'ils paraissent, s'explique aisément par la théorie d'ARMAND GAUTIER sur la constitution de la molécule albumineuse. Déjà vers 1872 cet auteur supposa que dans l'albumine et les composés du groupe urique existe une chaîne centrale ou noyau formé par le groupement CAZH non saturé. Dans l'albumine, on pourrait découvrir ainsi au moins trois noyaux réunis de la façon suivante :



Chacun des noyaux isolés aurait la constitution



et serait tétraatomique. Même dans certaines circonstances ce noyau tétraatomique pourrait devenir diatomique et former une *carbylamine*



A voir cette constitution on comprendra bien facilement, si la molécule albumineuse se désagrège sous l'influence des ferments normaux ou pathogènes, quel nombre immense de dérivés peut en résulter par la saturation des diverses atomicités du carbone, dans le noyau tétraatomique et diatomique isolés ou combinés, par des radicaux gras ou aromatiques divers, qui peuvent eux-mêmes entrer aussi dans les diverses albumines à constitution si complexe.

GAUTIER, du reste, est parvenu à produire artificiellement la *xanthine* et la *méthylxanthine* par polymérisation de CHAZ ou acide cyanhydrique. C'est un premier pas dans la synthèse des divers dérivés de l'albumine et peut-être de l'albumine elle-même (1).

KOSSEL, d'autre part, nous a fait connaître l'*adénine*, une autre base de la série urique, qui, selon lui, serait le polymère quintuple de l'acide cyanhydrique ($C_5H_5AZ_5$) (2).

Ces divers corps, dérivant de la fermentation albumineuse normale, dans la quantité où ils sont produits et même à plus fortes doses, introduites expérimentalement dans le liquide sanguin, ne sont pas toxiques. Ils sont comburés

(1) L. MONANGE. Thèse de Paris. *Les matières extractives d'origine animale*. N° 160, 1889.

(2) Même thèse.

ultérieurement ou éliminés par les diverses sécrétions et notamment par les urines.

Mais il n'en est plus ainsi quand des ferments étrangers, des ferments pathogènes interviennent. Ces agents en détruisant les albumines ou albuminoïdes dont ils se nourrissent, produisent des fermentations spécifiques variant suivant le genre de l'agent pathogène et produisent des ptomaïnes comme produits de désassimilation, qui sont alors ultérieurement la cause des symptômes observés dans la maladie.

Nous avons déjà vu la *typhotoxine* trouvée par BRIEGER dans des cultures de bacille typhique.

Dans le *choléra*, les diverses bases isolées jusqu'ici ne paraissent pas avoir une valeur absolue et aucune d'elles ne semble répondre à toutes les conditions pour la mettre en relation avec les symptômes morbides.

P. BAUMGARTEN (1) résume comme suit l'état actuel de nos connaissances en fait d'alcaloïdes cholériques :

« Depuis que KOCH a défendu la thèse que le syndrome clinique du choléra véritable doit être regardé comme l'effet d'un réel empoisonnement, on s'est évertué de tous côtés à

(1) P. BAUMGARTEN, *Lehrb. der path. mykologie*. Bd. II 1890, p. 795.

démontrer dans les cultures de bacille cholérique, tantôt par voie chimique, tantôt par voie expérimentale, la présence de toxines spécifiques. Ces essais n'ont pas encore produit jusqu'à ce jour de résultat positif, résistant à toutes les objections. Les cultures sur gélatine, bouillon peptonisé ou chair de poisson du bacille peuvent, il est vrai, d'après les expériences sur les animaux, faites par VAN ERMENGEM, KOCH, KLEBS, POUCHET, CANTANI, NICATI et RIETSCH, BERDEZ, DE SIMONE, TIZZONI et CATTANI, renfermer des poisons chimiques, qui chez les animaux servant aux expériences (grenouilles, cobayes, chiens) produisent de la paralysie des extrémités, l'arrêt du cœur et de la respiration ou bien des phénomènes convulsifs (myosis, dyspnée, tremblement musculaire, convulsions toniques); mais d'abord ces poisons, que KLEBS, POUCHET, NICATI et RIETSCH, BRIEGER, parvinrent à extraire et caractériser chimiquement, n'existent pas constamment dans les cultures. C'est ce que prouvent les expériences négatives de KOCH aux Indes, comme aussi les expériences totalement ou partiellement négatives des expérimentateurs subséquents (DOYEN, BERDEZ, NICATI et RIETSCH, DE SIMONE). Ensuite et avant tout se pose la question si ces poisons sont exclusivement propres aux cultures cholériques. BERDEZ est le seul auteur, qui ait fait des expériences de contrôle sérieuses. Il aurait

trouvé que des cultures de *Bacillus subtilis* et de Bacille de Finkler pourraient produire les mêmes symptômes toxiques que les cultures cholériques.

« Donc l'existence de *toxines spécifiques* dans les cultures artificielles du bacille cholérique ne peut être basée sur les résultats actuels des expériences chimiques et expérimentales. »

Dans la *suppuration* et la *gangrène*, à côté de l'action des microbes saprophytiques et de certaines espèces ubiquitaires spéciales du genre staphylocoque et streptocoque, on devra attribuer une grande importance aux produits de désassimilation de ces divers microbes, quoique ces produits soient encore insuffisamment connus.

D'après les récentes expériences de GRAWITZ et de BARY (1), ROSENBACH et KREIBOHM (2), la suppuration, même bactérienne, serait en grande partie chimique et pourrait même exister sans microorganismes, avec cette différence qu'elle ne revêtirait pas alors de caractère progressif et malin.

La gangrène de son côté peut évidemment être exclusivement d'origine chimique et dans les cas, où interviennent les germes infectieux, il faudrait tenir grand compte du rôle joué par les ptomaines de désassimilation microbienne.

(1) *Virchow's Archiv.* Bd. 114 — p. 116, 1889.

(2) *Archiv. f. klin. chir.* Bd. 37 — Heft 4, 1888.

Dans ces deux processus infectieux locaux, nous avons déjà vu comment par résorption se déclare l'intoxication septicémique et quel est le rôle joué dans la forme infectieuse septicémique par la *méthyl-guanidine* (HOFFA).

Il semble prouvé que la suppuration et la gangrène pourraient encore être occasionnées par des ptomaines autres que celles provenant des saprophytes et des agents infectieux ordinaires de la suppuration.

En tout cas, le pouvoir de produire les phénomènes de suppuration et de gangrène a été mise hors de doute pour la *putrescine*, la *cadavérine* (BRIEGER) (1), la *phlogosine*, trouvée par LEBER (2) dans des cultures de *staphylococcus pyogenes* (BAUMGARTEN (3) voudrait voir faire la démonstration de cette *phlogosine* dans le pus vivant).

Selon BEHRING (4) l'efficacité de l'iodoforme contre les processus gangréneux et suppuratifs reposerait sur les propriétés qu'il possède de former avec la cadavérine etc.... un iodure, qui n'aurait plus l'effet suppuratif. Il agirait

(1) BRIEGER, *Virchow's Archiv*, Bd. 108 et id. Bd. 110.

(2) LEBER, *Bericht des VII period. ophthalm. Congr. Heidelberg*, 1888. Wiesbaden, Bergmann.

(3) BAUMGARTEN, *Jahresb. u. d. Fortsch. in d. Lehre von Pathog. mikroorg.* 1888. H. 2, p. 401.

(4) BEHRING, *Deutsch. med. Wöchenschr.* 1888, p. 653.

donc plus comme antidote que comme antiseptique. Peut-être aussi que le CHI_3 pourrait provoquer la désagrégation moléculaire des ptomaïnes.

Tout le monde sait aujourd'hui que le foie des moules peut renfermer une base spéciale, appelée la *mytilotoxine* $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_2$, qui serait cause de cet empoisonnement spécifique, pour lequel certaines personnes possèdent une véritable prédisposition ou idiosyncrasie.

Il nous faut étudier encore ici deux symptômes cliniques importants, qui viennent compliquer les maladies du foie et du rein et que par leur pathogénie on est obligé de rapprocher des intoxications par les bases alcaloïdiques. Nous voulons parler de l'*acholie* et de l'*urémie*.

Et d'abord l'*acholie* de FRERICH'S, c'est l'ensemble des symptômes morbides déterminés par la suppression fonctionnelle du foie. Or nous savons qu'à côté de la fonction de sécrétion biliaire et de la fonction glycogénique, le foie a une action hémopoïétique importante, action s'exerçant sur les principes montant vers l'assimilation et sur ceux qui en descendent. Tous deux doivent subir dans le foie un changement moléculaire, qui les transforme de matières colloïdes en matières cristalloïdes, dialysables. Le foie sert aussi à éliminer en partie des produits toxiques, des ptomaïnes provenant notamment de l'intestin. Le glycogène même servirait d'intermédiaire à cette élimination.

On comprend donc que déjà la présence de ces divers principes mal élaborés, la présence notamment de peptones et de certaines ptomaines putréfactives puisse provoquer la naissance de certains symptômes nerveux graves, comme le délire, les convulsions et le coma, en même temps que des hémorrhagies capillaires par la peau et les muqueuses (nous avons vu que les peptones empêchent la coagulation du sang) et une fièvre intense.

On comprendrait même que la suppression des fonctions si importantes de la glande hépatique doive amener tôt ou tard le dépérissement du corps. Mais c'est là, si je puis m'exprimer ainsi, une *acholie chronique*. Les autres voies d'élimination ont eu le temps de suppléer à l'insuffisance hépatique et ont même pu éliminer les produits mal élaborés. Le corps meurt plutôt par marasme et consommation que par empoisonnement (cas ordinaire dans la *cirrhose atrophique*).

Mais on a également une forme *d'acholie aiguë*, pouvant déterminer la mort à brève échéance. C'est par exemple le cas dans *l'atrophie jaune aiguë* du foie; mais là probablement l'acholie se complique encore d'une intoxication par le produit de germes infectieux et peut-être même aussi d'une infection générale.

C'est aussi le cas dans *l'ictère grave*, qui peut compliquer presque toutes les maladies de la

glande hépatique. Toutefois dans ce dernier cas la mort n'est pas l'effet de l'acholie seule mais bien de l'acholie compliquée d'*urémie*.

Voici comment BOUCHARD (1) se représente la succession des symptômes de l'ictère grave. Il y a d'abord empoisonnement biliaire (*cholémie*). La bile d'ailleurs présenterait une toxicité six fois plus grande que l'urine. Par l'action des acides biliaires sur les cellules hépatiques il se produirait une dégénérescence graisseuse de ces dernières; ensuite l'atrophie du foie et la suppression de ses fonctions (*acholie*). Enfin se produirait, sous l'influence des albumines anormales et des produits de désassimilation mal élaborés, une maladie néphrétique, amenant l'insuffisance du filtre rénal et l'auto-intoxication mixte par acholie et urémie.

Qu'entend-on maintenant par *urémie*? C'est l'ensemble des symptômes déterminés par la rétention des produits, représentant les déchets organiques, et qui normalement devraient s'éliminer par les urines. La pathogénie de l'urémie est donc on ne peut plus complexe et il serait irrationnel et illogique de prétendre expliquer ce processus varié par une seule et même cause. C'est l'erreur où sont tombés bien des auteurs distingués. TRAUBE accusait la *rétention d'eau*

(1) *Leçons sur les auto-intoxic. dans les maladies*, Paris 1887.

et la production d'un *œdème du cerveau à forme aiguë*; puis sont venues les théories de la *réten-tion de l'urée* de WILSON; celle de FRIEDRICH de l'ammonioémie, selon laquelle tout serait à imputer au carbonate d'ammoniaque se formant dans le sang au dépens de l'urée, sous l'influence d'un ferment spécial; la théorie de la *réten-tion des matières extractives* de SCHOTTIN, celle de la *créatinémie* de JACCOUD et celle de la *réten-tion des matières colorantes* et notamment de l'*urochrome* de THUDICUM; celle de l'*oxaluric* de BENGE JONES; celle de *réten-tion des sels de potasse* de FELTZ et RITTER.

Toutes ces théories sont évidemment trop exclusives et nous nous rangeons volontiers à l'avis du professeur BOUCHARD, qui, à la suite de ses recherches sur la toxicité urinaire et en particulier sur la toxicité des diverses substances entrant dans la composition de l'urine, pense qu'il faut en général, dans la production des symptômes si variables de l'urémie, faire intervenir plusieurs principes pathogènes, quoique l'*œdème cérébral* puisse expliquer quelques cas isolés, où les matériaux solides de l'urine ne sont nullement diminués.

D'après BOUCHARD (1) l'urée représenterait le 1/7^{me} ou le 1/8^{me} de la toxicité totale des

(1) *Leçons sur les auto-intoxic. dans les maladies.* Paris 1887.

urines; l'ammoniaque est toxique, mais pour une fraction qui échappe; les substances qui se comportent à la manière des matières colorantes, étant comme elles fixées par le charbon (alcaloïdes, matières extractives), représentent les $\frac{2}{5}$ ^{mes} de la toxicité. Chacun de ces corps concourt à l'intoxication et peut agir pour sa part; mais la somme de toutes ces matières organiques ne représente que les $\frac{2}{3}$ de la toxicité totale des urines. L'autre tiers revient aux *matières minérales* et notamment aux sels de potasse.

Nous voyons que les *matières extractives* de l'urine représentent une grande part de sa toxicité totale. Quelles sont ces matières extractives? Voilà ce qui n'est pas suffisamment élucidé. De l'étude chimique et physiologique de ces corps isolés pourrait jaillir une grande lumière sur la pathogénie et le traitement de l'urémie.

Nous savons qu'il existe plusieurs formes de l'urémie :

Forme cérébrale	{	convulsive
		délirante
		comateuse
»		respiratoire
»		gastro-intestinale
»		articulaire.

D'autre part nous possédons fort peu d'éléments pour expliquer la multiplicité et la varia-

bilité de ces formes et nous ignorons l'agent pathogène propre à chacun d'eux. BOUCHARD a fait un pas dans cette voie en déterminant l'existence dans l'urine même normale de sept poisons différents. Il y rencontra 1° l'urée, qui quoique toxique à hautes doses, serait plutôt utile que nuisible par ses propriétés diurétiques. 2° un *principe narcotique* fixe, de nature organique, ne se fixant pas sur le charbon, soluble dans l'alcool. 3° une *substance sialogène* également fixe, organique, non prise par le charbon, soluble dans l'alcool. 4° une *substance convulsivante* fixe, organique, retenue par le charbon, insoluble dans l'alcool, probablement pas alcaloïdique. 5° un *principe myotique* fixe, organique, retenu par le charbon. 6° une *substance hypothermisante* fixe, organique, insoluble dans l'alcool. 7° un *principe convulsivant* fixe, minéral, la potasse.

On expliquerait les diverses formes par la variété de filtration des reins dans leurs diverses affections morbides. Le principe le moins éliminé ferait dominer la gamme de ses effets toxiques.

L'ammoniaque et l'urée pourraient donc être négligées à cause de leur faible toxicité de même que l'acide urique, l'acide hippurique, la créatine, la créatinine, la xanthine, l'hypoxanthine, la tyrosine, la taurine, la leucine et la guanine. Tout au plus l'urée pourrait-elle contribuer à faire dominer la forme *gastro-intestinale* par

son élimination à travers la muqueuse gastrique et sa décomposition en carbonate d'ammoniaque.

« Les ptomaïnes et leucomaïnes joueraient ici également, selon BOUCHARD, un rôle relativement restreint. On trouve, dit cet auteur (1), en opérant sur le lapin, que la toxicité de ces alcaloïdes est nulle aux doses où ils sont extraits de quantités d'urine qui puissent entrer en ligne de compte pour l'homme. La quantité d'urine qui serait capable de tuer un homme ne livre pas à l'éther assez d'alcaloïdes pour tuer un lapin. »

Mais à côté des leucomaïnes et ptomaïnes il y aurait lieu de tenir un compte sérieux des *matières extractives* de l'urine, de nature non alcaloïdique, sur l'action toxique desquelles GAUTIER a appelé l'attention et dont l'étude exacte, selon lui, est l'une des questions les plus fécondes réservées à l'avenir.

Quant aux *leucomaïnes*, nous possédons sur elles certaines notions assez claires, grâce surtout encore aux travaux de GAUTIER et de POUCHET. Elles possèdent les propriétés générales des ptomaïnes, seraient donc des bases fortes, réductrices, les unes toxiques, les autres inoffensives.

(1) BOUCHARD, *Leçons sur les auto-intoxications*. Paris 1887, p. 71.

On connaît aujourd'hui :

1° la *pseudoxanthine* $C_4H_5N_5O$.

2° la *xanthocréatinine* $C_5H_{10}N_4O$. Elle est toxique à dose un peu élevée et détermine de l'abattement, de la somnolence, de la prostration et de la résolution musculaire, la défécation et des vomissements répétés.

3° la *crusocréatinine* $C_5H_8N_4O$, base faible.

4° l'*amphicréatine* $C_3H_{19}N_6O_4$, base faible, représentant deux molécules de créatine plus le radical CAZH.

Enfin 5° Deux bases $C_{11}H_{24}N_{10}O_5$ et $C_{12}H_{25}N_{11}O_5$.

La richesse des urines en matières extractives et en leucomaines augmenterait par le processus fébrile et conséquemment les urines fébriles seraient bien plus toxiques que les urines normales (BOUCHARD (1) — R. LÉPINE et AUERBACH) (2).

Quelle est l'origine des produits toxiques de l'urine et conséquemment de l'urémie?

Cette origine est multiple. Il faut tenir compte 1° des poisons, surtout des poisons minéraux, introduits avec l'alimentation. 2° des produits de certaines sécrétions, et avant tout de la

(1) BOUCHARD, loc. citat.

(2) R. LÉPINE et AUERBACH, *Lyons médical*, 27 Sept. 1885.

sécrétion biliaire et salivaire. 3^o de tous les produits de *désassimilation organique*. 4^o de la masse des produits fabriqués par la *putréfaction intestinale* (*stercorémie*).

Le progrès consisterait à trouver au milieu de ces divers corps emprisonnés dans l'organisme, à la suite de l'altération rénale, ceux qui déploient une véritable toxicité, de scruter leur nature, leur constitution chimique, leur action physiologique et de rechercher un antidote capable de neutraliser leur action funeste.

Nous nous sommes étendu assez longuement sur cette question de l'intoxication inhérente aux processus infectieux d'abord, aux processus urémique et acholique ensuite. Il est temps d'en tirer les conclusions pratiques.

Avons-nous fait quelque progrès, à la suite de ces connaissances pathogéniques, dans notre lutte offensive contre les maladies infecto-toxiques?

Nous faisons prévoir que, si nous parvenions à antidotiser ces poisons, nous aurions largement contribué à la guérison de nos malades et mis leur organisme dans les conditions de pouvoir donner un dernier coup de fouet à l'ennemi.

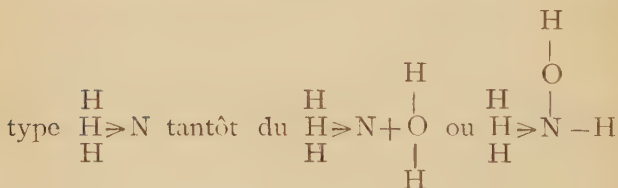
Connaissons-nous des moyens antidotiques des diverses ptomaines de nos maladies infectieuses?

Malheureusement non et il nous faudra faire encore bien du chemin avant d'en arriver là.

Les labeurs de nos chimistes et de nos pharmacologistes doivent encore creuser le sillon où germera la graine nouvelle. On prévoit que la charge sera lourde; mais le « labor improbus omnia vincit » est avant tout l'adage de ces deux sortes de savants et déjà même nous sommes heureux de pouvoir signaler quelques résultats partiels obtenus dans la voie à peine tracée.

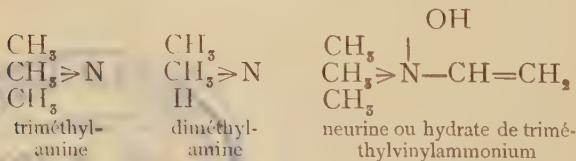
On commence à s'orienter sur la nature des ptomaïnes.

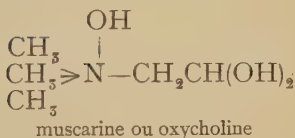
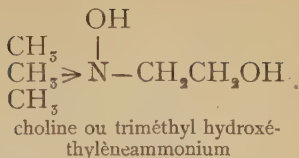
Toutes, il est vrai, ne sont pas connues, mais un certain nombre au moins représentent des ammoniacs composés, se rapprochant tantôt du



(N dans ce dernier cas étant pentavalent).

Les formules feront le mieux saisir ces relations :

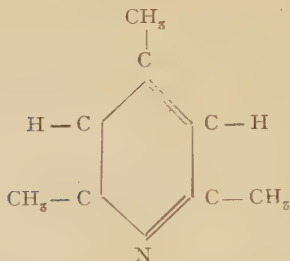




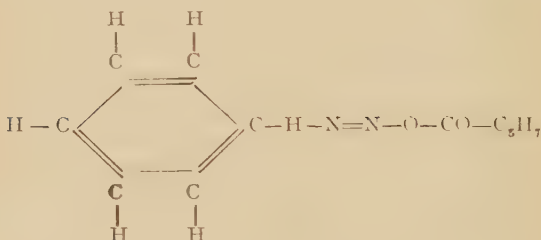
Nous avons d'ailleurs vu que, d'après BRIEGER, toutes les ptomaïnes pourraient être rangées dans le groupe des amines primaires, secondaires, tertiaires ou diamines primaires, secondaires et tertiaires et l'administration de la formule hypothétique de GAUTIER pour l'albumine rendrait aisée la compréhension de cette constitution.

La plupart des ptomaïnes d'origine animale renferment des noyaux gras, c'est-à-dire sont des *amines grasses*. Ce serait le contraire des alcaloïdes des végétaux qui possèderaient plutôt un noyau aromatique et se rattacheraient en général aux bases *pyridiques* et *hydropyridique*. Mais cette séparation entre les deux règnes ne serait cependant pas aussi nettement tranchée. On connaît des ptomaïnes aromatiques d'origine animale, par exemple la *collidine* et l'*hydrocollidine*, la *tyrotoxine*,

En effet la collidine est la *triméthylpyridine*



et la tyrotoxine est le *butyrate de diazobenzol* (VAUGHAN) (1)



Quant aux alcaloïdes végétaux, CHANDELON (2) dit « qu'à la suite des travaux de BERZÉLIUS, LIEBIG, HOFFMAN et WURTZ, on considèrerait les alcaloïdes comme étant des amines, c'est-à-dire les dérivés de l'ammoniaque, dans laquelle un ou plusieurs atomes d'hydrogène

(1) *Pharmac. Journ. and Transact.* Juni 15, 1889.

(2) *Traité de toxicol. et de chimie légale.* Liège, 1888.

seraient remplacés par un radical organique. Cette opinion, qui semble cependant encore être l'expression de la vérité en ce qui concerne certains alcaloïdes, a été vivement battue en brèche, dans ces derniers temps, par les travaux de KOENIG, VON GERICHTEN, LADENBURG etc. Les recherches de ces savants ont démontré qu'il existe, dans beaucoup d'alcaloïdes, un *noyau pyridique* et KOENIG va même jusqu'à prétendre que le noyau pyridique est tout aussi caractéristique de la constitution des alcalis végétaux que le noyau benzolique l'est de celle des composés aromatiques. »

Il n'y aurait d'ailleurs rien de paradoxal dans la similitude des alcaloïdes végétaux et des alcaloïdes de nos maladies. Car si les albumines animale et végétale peuvent différer jusqu'à un certain point dans leur constitution chimique, du moins les microbes, dont les ptomaïnes seraient des produits de désassimilation, appartiennent au règne végétal.

On comprendra immédiatement à quelles conclusions pratiques doit nous mener une meilleure connaissance de la constitution et de l'action de nos ptomaïnes en regard de la constitution et de l'action des alcaloïdes et des autres remèdes de nos officines.

Qui ne voit la large voie ouverte à notre thérapeutique active des maladies infectieuses, si pour chaque ptomaïne toxique nous possé-

dion l'antidote! LAUDER BRUNTON (1) signale l'avantage de l'*atropine* dans le choléra, déjà reconnu par SELMI en 1870. Or le choléra ressemble à s'y méprendre à un empoisonnement par la muscarine (identité de l'alcaloïde végétal et animal). Il s'agirait donc là d'un effet d'*antidotisme*.

Et que sera-ce quand on parviendra, ce que nous espérons voir bientôt, à synthétiser une multitude d'alcaloïdes et à former même des corps similaires, à action semblable ou opposée par la simple substitution d'un noyau quelconque de la formule par un autre? Un hydroxyde pourrait avoir une action différente du chlorure, le composé gras d'un composé aromatique correspondant, un radical fortement carboné d'un radical peu carboné etc... etc..... Il s'agit ici d'une véritable étude de comparaison entre les formules chimiques parallèlement à l'action physiologique, constatée par l'expérimentation.

LAUDER BRUNTON est entré dans cette voie. Il nous signale ainsi (2) un remarquable exemple d'étude comparative chimique et expérimentale.

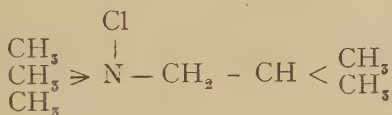
Réfléchissant sur les formules de la neurine,

(1) *Thérap. Journal and Transach.* Juni 15 1889.

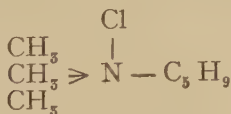
(2) *Loco citato.*

choline et muscarine il avait cru que leur pouvoir devait être attribué à la présence de l'hydroxyle (triméthylamine non toxique). Mais cela ne paraît pas, car deux autres substances, qui n'ont pas de OH, ont la même action toxique, excepté que la contraction pupillaire n'est pas caractérisée.

Ce sont : l'*Isoamyl triméthyl ammonium chloride*



et le *valéryltriméthyl ammonium chloride*



Ce dernier corps cependant n'a pas d'action comme la muscarine sur le cœur ni sur l'intestin.

Nous avons tenu à signaler cette expérience du grand thérapeute anglais. Qu'elle soit un stimulant, un encouragement à d'autres travaux. Le chemin est tracé; continuons à le défricher et nous serons largement récompensés de nos peines!

La question du traitement offensif de l'urémie reste dans l'ombre comme sa pathogénie. On connaît peu la constitution et l'action des leucomaïnes, qui selon plusieurs auteurs, entre autres LAUDER

BRUNTON, contrairement à l'avis de BOUCHARD joueraient un rôle assez important dans la production de l'urémie. Ce sont probablement des *uréides complexes*, se rapprochant tantôt de la formule de l'urée tantôt de celle de l'acide urique, d'après la prédominance de l'un ou l'autre de ces composés dans le sang.

On connaît encore moins les matières extractives, regardées comme importantes par GAUTIER.

LAUDER BRUNTON (1) se demande si les *sels oxaliques* et notamment l'oxalate de chaux n'interviennent pas dans la production de l'urémie? Il fait remarquer que l'accélération extrême du pouls fait quelquefois songer à un empoisonnement par l'atropine. Or la *chloroxaléthylène* produirait de la dépression cérébrale, la dilatation pupillaire (BOUCHARD signale dans l'urémie le myosis. Est-ce une question de dose?) et la paralysie du pneumogastrique comme l'atropine. Ce corps n'est-il pas le poison urémique? Un contrepoison de ce dernier trouvé serait alors notre affaire.

L'action favorable de la pilocarpine n'est-elle pas aussi en partie de nature antidotique?

En effet, selon SÄNGER, pour avoir de l'effet de la pilocarpine, on doit l'administrer avant le début du coma. C'est probable que

(1) Loc. citat.

dans le coma un autre alcaloïde s'en mêle, qui n'est plus antagonisé par la pilocarpine ou qu'alors déjà la quantité de toxique est trop forte pour être neutralisée.

FRASER (1) en effet montra que, tandis que l'atropine et la physostigmine se détruisent l'une l'autre jusqu'à une certaine dose, au contraire, quand la dose devient excessive, les deux alcaloïdes causent la mort comme chacun d'eux à part.

La série aromatique présente-t-elle de l'intérêt au point de vue du traitement antidotique, qui constituera probablement une des grandes médications de l'avenir? Sans nul doute ici encore, comme en antisepsie, elle fournira son contingent d'armes précieuses. Ces armes il faudra surtout les chercher parmi les bases aromatiques, prenant en considération la nature des ptomaïnes, qui sont également de nature basique et représentent des ammoniaques composées plus ou moins complexes. On connaît déjà les vertus antipyrétiques, antiréflexes, antidouloreuses de nombreux dérivés de l'aniline, de la quinoline. Ces corps, il est vrai, n'ont pas répondu à l'espoir qu'on avait fondé sur eux dans le traitement de nos maladies infectieuses, mais qui nous dira qu'en continuant nos expériences sur les divers dérivés substi-

(1) LAUDER BRUNTON. Loc. citat,

tués de ces bases et de tant d'autres, comme les toluidines, naphtylamines, pyridine, picoline, lutidine, collidine etc..., nous ne serons pas un jour plus heureux dans nos tentatives?

Nous ne pouvons oublier de signaler à l'attention de nos expérimentateurs et de nos cliniciens l'importante série des *dérivés de la rosaniline*, qui viennent à peine de faire leur entrée dans le domaine de la matière médicale et dont on connaît déjà, comme on le verra, dans notre partie spéciale, les grandes qualités antiseptiques.

Nous avons déjà vu que bien des alcaloïdes végétaux naturels se rattachent à la série pyridique et hydropyridique. Quand ils seront mieux connus, quand on les obtiendra par synthèse on pourra faire aussi sur eux une étude comparative au point de vue chimique et pharmacodynamique, y faire des substitutions de radicaux à caractères différents qui feront ainsi changer l'action physiologique à volonté et créeront des antidotes de nos ptomaines les plus redoutables.

Voilà donc nos espérances thérapeutiques pour l'avenir.

Mais supposons même ces espérances réalisées; nous ne pouvons encore chanter victoire. Toute la science thérapeutique ne peut évidemment se résumer en un tableau d'antidotes. N'exagérons donc pas la valeur de ce genre

de traitement, quelque rationnel qu'il paraisse. Songeons que l'ennemi lui-même, l'empoisonneur, continue d'occuper la place. L'idéal du thérapeute sera toujours de tuer l'ennemi lui-même, de faire la véritable désinfection générale. L'antidotisme ne sera toujours qu'un pis-aller; mais il aidera à mettre l'organisme dans de meilleures conditions de lutte contre le microbe lui-même, de faire gagner du temps en conjurant le danger le plus grand, le plus imminent, qui est celui de l'intoxication.

On comprendra aisément que si l'agent infectieux continue de vivre et de déverser ses poisons dans le liquide sanguin, non seulement l'antidotisme devra être continué jusqu'à extinction du microbe et avec lui de la maladie; mais il faudra l'intervention de traitements servant à la destruction ou à l'élimination du poison momentanément neutralisé, sinon le poison et son antidote continueraient de s'accumuler dans le corps et nous avons vu, d'après les expériences de Fraser, qu'à trop fortes doses la toxicité de deux produits à action contraire peut se développer en même temps, se surajouter l'une à l'autre et que la mort peut être la conséquence de l'action des deux produits comme de celle de chaque produit isolé.

Un exemple fera le mieux saisir notre idée. Supposons un *typhoïdique* ou un *urémique*. Nous aurions beau administrer à ces malades l'antidote

de la typhotoxine ou du poison urémique déterminé, si le rein est imperméable ou que les autres émonctoires n'y suppléent pas et si d'autre part la production des corps toxiques se continue au niveau de l'intestin et aux dépens de la désassimilation générale. Ce serait malgré l'effet toujours continué de l'antidote la mort après un temps variable.

On ne peut donc négliger en aucune façon le *traitement secondaire accessoire* et seconder l'organisme dans son mode de destruction et d'élimination des poisons. On favorisera les oxydations et la combustion des ptomaïnes par des inhalations d'oxygène, le séjour dans l'air comprimé; on stimulera les émonctoires naturels : les reins, la peau, les sécrétions intestinales et notamment, dans les deux exemples cités plus haut, on limitera la résorption des toxines par la désinfection intestinale; on favorisera les fonctions du foie en poussant à la formation du glycogène par l'administration des hydrates de carbone; on veillera à l'hygiène du régime.

La *diététique* est une des questions les plus importantes du traitement des maladies infectieuses. Il faut que le corps ne tombe pas dans l'inanition mais puisse pourvoir à la réparation de l'usure exagérée des éléments cellulaires. Il nous faut donc entretenir la nutrition organique, mais par des aliments liquides, digestibles; car les fonctions gastriques, la digestion, sont trou-

blées par la maladie et d'un autre côté nous ne pouvons fournir aux bactéries de l'intestin des matériaux de décomposition putride et fournir ainsi une nouvelle cause d'intoxication.

Outre les aliments, tout ce qui, en fait de médicament, contribue à augmenter la résistance du système nerveux et à munir le protoplasme contre une usure trop forte ou contre l'action nocive des produits toxiques circulant dans le sang, sera prescrit avec avantage dans les maladies infectieuses et notamment contre leurs formes graves, à caractères *ataxo-adyamiques*. En un mot on aura recours, à côté du traitement antidotique supposé connu, au *traitement éliminateur* et à la *médication sthénique*, qui compte au milieu de ses agents les plus actifs, l'hydrothérapie révulsive et stimulante, l'alcool, le quinquina, l'opium, la caféine, la strychnine, les excitants diffusibles (éther, ammoniaque, essences).

D'autre part, aussi longtemps que les antidotes des maladies infectieuses ne seront pas connus et là où nous ne pouvons rationnellement nous adresser aux antiseptiques généraux, notre thérapeutique se composera exclusivement de ces médications secondaires *éliminatrice* et *sthénique* et subsidiairement de la médication dont nous allons maintenant parler.

Ici en effet se place, comme se rapportant

en tous points au traitement des maladies infectieuses et non moins à l'étude générale des corps de la série aromatique, une des questions les plus vitales, les plus intéressantes de la thérapeutique moderne, l'étude de l'*antipyrèse*, sur la valeur de laquelle nous avons déjà porté un premier jugement, d'une manière incidente, en signalant, au début de ce travail, les divers moyens utilisés pour la réaliser.

Nous voulons ici étudier d'une manière plus approfondie cette *antipyrèse* en même temps que la *pathogénie de la fièvre*, l'élément morbide commun, comme dirait HAEYEM, contre lequel la médication antipyrétique est dirigée. Nous continuerons ainsi à suivre l'ordre que nous avons suivi jusqu'ici en développant l'*infection* à côté de la *médication antiseptique*, l'*intoxication* à côté de la *médication antidotique*.

D'ailleurs avec ces deux grandes médications et les médications accessoires *sthénique* et *éliminatrice*, l'*antipyrèse* résumera parfaitement l'ensemble des traitements institués contre les maladies infectieuses générales.

Notre étude se résumera en trois points principaux : le premier se rapportant à la *nature*, la *physiologie pathologique* et le *mode de production de la fièvre*; le second au *mode d'action de nos antipyrétiques*; et le troisième à la *valeur de la méthode de traitement antipyrétique*.

A. La *fièvre* est le symptôme marquant,

prédominant de tout état infectieux; elle est même le plus souvent le baromètre de sa gravité. Il y eut un temps, où, sous l'influence des théories de LIEBERMEISTER (1) et de son école, l'ascension thermométrique fébrile était regardée comme constituant à elle seule et par elle-même toute la gravité de la maladie. L'infection était mise à l'écart et toutes les calamités, observées dans les pyrexies infectieuses, étaient attribuées à l'*hyperpyrèsc*.

Les idées se sont depuis beaucoup modifiées. Nous ne nous étendrons pas sur les diverses théories proposées pour expliquer la naissance du processus fébrile et s'appuyant tantôt sur la *diminution de perte du calorique* (TRAUBE, MAREY, WINTERNITZ, ROSENTHAL, MARAGLIANO, SPECK, etc...); tantôt sur l'*augmentation de production de calorique* (LEYDEN, LIEBERMEISTER, SENATOR, FRÄNKEL, COLASANTI, ZUNTZ, WERTHEIM). Nous voyons encore moins d'utilité à nous étendre sur les expériences physiologiques de *dosage* de O absorbé, CO² et urée éliminés; et sur celles de *calorimétrie*, usitées par les divers auteurs pour appuyer leurs vues. Ces résultats d'ailleurs nous importent peu et il est un fait avéré aujourd'hui que les expérimentateurs ont eu le tort général de ne voir et de n'observer qu'une face du problème.

(1) LIEBERMEISTER. *Path. und Therap. des Fiebers*, 1875.

On doit en effet à M. SCHUTZENBERGER (1) d'avoir établi que la *désassimilation des matières protéiques est liée surtout à des phénomènes d'hydratation et de dédoublement*, à M. BERTHELOT d'avoir démontré que ces *phénomènes s'accompagnent d'un dégagement de chaleur dont il a fixé les termes*, à M. A. ROBIN (2) d'avoir appliqué à l'étude de la fièvre ces découvertes géniales et mis en fait que ces actes chimiques sont une des sources importantes de la chaleur qui s'y produit.

Le tort consiste donc à se représenter la fièvre comme *exclusivement déterminée* par une rétention de calorique d'une part ou par une augmentation des combustions organiques ou oxydations d'autre part. Le processus fébrile ne constitue pas un phénomène aussi simple. Ces deux facteurs interviennent probablement tous les deux pour une part variable dans la production de l'élévation thermique; mais d'une manière seulement *secondaire*.

La cause primitive serait à chercher dans l'infection ou l'intoxication.

L'infection par l'influence microbienne et fermentitielle sur les tissus amènerait une importante modification des phénomènes chimiques

(1) Cité par HALLOPEAU, *Pathol. gén.* 1890.

(2) A. ROBIN, *Traitement des fièvres et des états typhoïdes. Archiv. gén. de médecine.* 1888.

intimes de ceux-ci (1). Une plus grande activité de combinaisons chimiques serait une première cause d'*hyperthermie*, mais ultérieurement encore la présence dans le sang de produits anormaux, de produits de désassimilation albumineuse et microbienne, la présence en un mot de ptomaines et leucomaines exercerait une action sur le système nerveux, pousserait les oxydations, troublerait aussi la *régulation thermique* et la *fièvre serait complète*.

On voit donc par ce qui précède que la *fièvre* ou plutôt l'*hyperthermie*, qui est le principal symptôme apparent des diverses modifications intimes des tissus et du sang, dont l'ensemble seul peut représenter la fièvre, consiste pour une grande part dans une augmentation des combustions ou oxydations organiques et qu'elle constitue en réalité une réaction de l'organisme contre l'agent nocif introduit. *La presque-totalité de la fièvre est donc de nature chimique*.

ROUSSY (2) est venu récemment confirmer expérimentalement les vues si ingénieuses de HENRIJEAN (3).

En expérimentant avec des liquides filtrés provenant de divers corps en putréfaction, ROUSSY

(1) CLOËTTA. *Antipyretica*. *Arzneimittellehre* 1889, et HENRIJEAN (Liège) *Revue de médecine* 1889.

(2) ROUSSY : *Archives de Physiologie* 1890.

(3) HENRIJEAN loco citato.

détermina chez les animaux une fièvre mortelle. Par une macération aqueuse de cellules de levure de bière, il parvint à développer une fièvre intense mais passagère. — Tout en démontrant, dit l'auteur, nettement que les propriétés pyrétogènes n'appartiennent pas exclusivement aux matériaux putrides, cette série d'expériences tend évidemment à établir que des produits, élaborés par des cellules vivantes, sont capables de faire surgir une fièvre intense.

L'expérience d'autre part a démontré que les bactéries ne produisent pas la fièvre, par action mécanique :

ROUSSY a extrait de la macération de levure une substance spéciale, décrite par lui avec ses caractères physiques et chimiques, qu'il appelle la *pyrétogénine* et qui représenterait une diastase énergique ou ferment soluble. Cette substance injectée aux animaux déterminerait la même réaction fébrile que la macération aqueuse de levure.

GAMALEÏA (1) se représente un peu autrement le mécanisme de la fièvre. On peut se la figurer comme une réaction organique contre l'invasion des microbes, où, par suite de l'action digestive des *macrophages* serait produite une substance pyrétogène. Dans ce sens encore la fièvre serait encore une réaction salu-

(1) GAMALEÏA. *Annales de l'Institut Pasteur* 1889.

taire. STRÜMPPELL se range à l'avis de GAMALEÏA. CHARRIN et RUFFER (1) de leurs expériences avec des cultures stérilisées et filtrées de bacille pyocyanique, concluent que si une part doit être réservée à l'action des macrophages (GAMALEÏA) (2), une autre partie est due aux substances chimiques proprement dites.

Les élévations thermiques, obtenues à l'aide du bouillon pur, montrent de plus que des substances, qui n'ont rien à voir avec la vie des microbes, peuvent aussi élever la température. C'est là un fait conforme aux enseignements de la physiologie (élévation thermique par lésions nerveuses expérimentales, par injection d'extrait alcoolique de rate saine (ROUX) ou par des poisons, comme la vératrine, la strychnine...) et à ceux de la clinique (goutte, fièvre de surmenage).

D'après toutes les données des expériences, que nous venons de relater, on fera bien, pour la clarté du sujet, de conserver les deux grandes classes de fièvre, répondant aux deux théories

(1) *Compt rend. Soc. Biolog.* Janv. 1889.

(2) La lutte, se demande HENRIJEAN (*Revue de médecine* 1889) des phagocytes macrophages et microphages contre les microbes même morts déterminant une élévation de température ne faut-il pas compter l'effet direct de cette lutte? C'est peu probable, dit-il, car si on sectionne la moëlle cervicale à un lapin au niveau de la 3^{me} ou 4^{me} vertèbre, on voit que la mort ne tarde pas à survenir avec un notable abaissement de température.

pathogéniques anciennes : la fièvre *nerveuse* et la fièvre *infectieuse* (humorale). Dans la première il s'agirait simplement d'une augmentation des combustions organiques. Ce type répondrait à la *fièvre expérimentale* de GIRARD, RICHET etc... Dans la seconde il y aurait primitivement une modification profonde des diverses opérations chimiques s'accomplissant au sein de l'organisme.

Il n'est pas difficile de se représenter comment dans le second type dépendant d'une invasion microbienne le chimisme des humeurs et des tissus se trouve altéré, modifié. Les microbes agissent par eux-mêmes ou plutôt par les ferments solubles qu'ils secrètent sur l'albumine du sang et des tissus, l'hydratent et la peptonisent, se l'assimilent, la comburent jusqu'à un certain point et la rejettent sous forme de ptomaines, qui sont reprises par le liquide sanguin. Les cellules organiques, dont déjà normalement le 1,5^{me} vit de la vie anaërobique, sont maintenant obligées de choisir presque exclusivement cette vie, à la suite du manque d'O, utilisé par le microbe, ou charrié en moindre quantité par l'hémoglobine altérée. Il s'en suit, de cette vie fermentitielle, une production de leucomaines beaucoup plus abondante.

Ce sont ces divers produits anormaux circulant avec le sang qui iront ultérieurement modifier le système nerveux dans ses fonctions

thermogénétiques et *thermolytiques* et produire l'ascension thermique.

On pourrait à la rigueur se représenter une *fièvre sans hyperthermie réactionnelle* et c'est ainsi que dans les cas de sepsie les plus graves, où le système nerveux est plutôt paralysé qu'excité par l'intensité du poison, on constate le *collapsus algide*.

Au fond de toute fièvre on peut se représenter le même mécanisme de production; car quelque forme qu'elle revête, elle aboutirait en dernier ressort à un ébranlement nerveux, que cet ébranlement soit déterminé par un agent mécanique, physique (fièvre expérimentale) ou par un agent chimique (cocaïne, strychnine, tétra-hydroxynaphtaline, ptomaïne, etc....)

La fièvre s'explique encore parfaitement dans certaines maladies non infectueuses, par exemple certaines *maladies nerveuses*, la *chloro-anémie pernicieuse*. Dans cette dernière les cellules organiques forment des matières pyrogènes, par excès de vie anaérobie, tout comme dans l'infection microbienne.

La *fièvre traumatique* tiendrait à la résorption de certains produits non infectieux comme à certaines modifications chimiques des cellules organiques.

La plus grande conclusion à tirer de ce qui précède c'est que la fièvre, telle que nous avons l'habitude de l'envisager : augmen-

tation de la température avec accélération du cœur et de la respiration (NAUNYN) ne constitue pas tout le mal. C'est l'*infection* qu'il faut avoir avant tout en vue et contre laquelle il faut lutter; car c'est elle qui par la production exagérée de ptomaines cause la mort par intoxication, ainsi que tous les phénomènes graves, ataxo-adi-namiques etc... qui accompagnent les maladies.

Tous les maux que LIEBERMEISTER attribuait à l'hyperpyrèse ne sont pas fondés, comme nous le verrons plus loin.

Voyons maintenant comment le système nerveux participe à la production de la fièvre. Ce point est intéressant à connaître pour l'étude de l'action des antipyrétiques et de leurs indications. Existe-t-il des centres thermogénétiques et des nerfs calorifiques, comme les admettait CLAUDE BERNARD (1)?

Pour VIRCHOW la fièvre dépend toujours de l'intervention du système nerveux central.

Pour VULPIAN (2) toute modification directe ou indirecte du système nerveux augmenterait les combustions de l'économie; mais il n'admet pas les nerfs calorifiques.

CH. RICHEL (3) prétend que le système

(1) CLAUDE BERNARD, *Leçons sur la chaleur animale*. Paris, 1876.

(2) VULPIAN, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*. 1875, T. II, p. 248.

(3) CH. RICHEL, *Archives de Physiologie*. 1885.

nerveux, indépendamment des centres vasomoteurs augmente ou diminue la combustion intersuitielle. Son excitation les augmente, son affaiblissement les diminue.

Mosso (1) démontre cette influence du système nerveux sur la température. Cette influence est chimique. L'influx nerveux pousserait les processus chimiques, notamment dans les muscles, comme l'électricité et la chaleur, qui ne sont que des formes de mouvement ou de force, les poussent même *in vitro*. L'élévation de température ne dépend pas des mouvements musculaires, mais du processus chimique qui les accompagne (45^{mes} de la chaleur produite ne sont pas utilisés en mouvement).

La strychnine et la cocaïne augmentent la température par une excitation générale du système nerveux. Chez un animal curarisé l'injection de strychnine détermine une élévation de température en dehors de toute contraction convulsive. Donc le curare paralyse les mouvements des nerfs sans nuire aux actions thermiques. Le chloral empêche l'hyperthermie produite par la cocaïne et les convulsions occasionnées par celle-ci ne déterminent pas cette hyperthermie, quand les centres thermiques sont antérieurement paralysés par l'opium.

(1) UGOLINO MOSSO, *Virchows' Archiv.* CIV, s. 80. 1886.

Mosso, dans ses travaux récents (1), s'écarte de ses idées premières. Non seulement il regarde comme non prouvée l'existence de centres thermiques définis, mais il diminue singulièrement l'importance de l'intervention du système nerveux dans la genèse de la fièvre. En effet à côté de la fièvre nerveuse d'origine centrale, il admet une fièvre d'origine périphérique, une *fièvre des tissus*, comme il l'appelle.

Ainsi la saignée et la cocaïne déterminent la fièvre chez le chien. Ces fièvres sont influencées par le chloral mais l'antipyrine n'a pas d'effet sur elles.

Par l'injection de cultures de staphylococcus pyogenes aureus on détermine aussi une fièvre mortelle, mais celle-ci se laisse combattre par l'antipyrine. Chez les animaux fébriles des lésions expérimentales des centres supposés seraient sans action sur l'hyperthermie, une preuve qu'il ne s'agit pas dans l'occurrence d'une excitation d'un centre dynamogénique ni de la paralysie d'un centre inhibitoire.

La première fièvre (saignée, cocaïne) serait analogue à la fièvre expérimentale et basée sur une plus grande oxydation des tissus, sous la dépendance de l'excitation du système nerveux en général, sans distinction de centres spéciaux.

(1) Mosso. *Archiv. f. exp. path. und pharmakol.* Bd. XXVI. Heft 5 und 6 1890.

La seconde fièvre est beaucoup plus complexe, dépendrait d'une modification profonde dans le *chimisme organique*, modification que font naître les microbes agissant comme ferments.

On comprendrait ainsi par la variation des types de processus fébriles leur manière variable de se comporter vis-à-vis des agents antipyrétiques. Il y aurait impossibilité, selon MOSSO, de songer à une thérapeutique rationnelle de la fièvre aussi longtemps que la vraie nature des diverses fièvres n'est pas connue.

A l'encontre de CHAUVÉAU (1), qui place la plus grande source de chaleur dans les muscles, MOSSO prétend que toutes les cellules organiques produisent de la chaleur. Une *excitation psychique* du système nerveux suffirait à déterminer leur combustion exagérée. On comprendra que la régulation thermique doit être en même temps troublée pour qu'il y ait fièvre.

La question de l'intervention du système nerveux dans la production de la fièvre est donc loin d'être entièrement éclaircie et l'on ne sait trop s'il faut bien généraliser ou centraliser cet effet. C'est ainsi que, comme nous venons de le voir, MOSSO (2) conclut de ces expériences

(1) CHAUVÉAU. *Revue Scientifique* 1888.

(2) MOSSO. *Archiv. f. exper. path. und pharmak.* Bd. XXVI. H. 5 und 6, 1890.

sur le chien, qu'on pourrait bien ne trouver nulle part les centres thermiques isolés dans le système nerveux. L'augmentation de température dans les expériences irait toujours de pair avec une excitation plus grande de l'animal. L'animal était déjà d'avance disposé à réagir contre un trouble marqué du système nerveux par des échanges intracellulaires chimiques plus énergiques. Les chiens sont moins excitables que les lapins, d'où chez eux moindre augmentation de température. Les lésions nerveuses sont indifférentes; sans lésion on constate aussi l'élévation par un simple trouble psychique.

L'augmentation de température, qu'on constate à la suite d'une lésion du cerveau tient à une exaltation pathologique du système nerveux et non à une influence ou défaut d'un centre thermique. Plusieurs auteurs cependant ont cru pouvoir localiser les fonctions thermiques.

GIRARD (1) admet l'existence d'un appareil central très-compiqué à propriétés dynamogéniques et inhibitoires : *régions régulatrices du calorique*, comprenant les corps striés, les couches optiques et les corps calleux.

ARONSOHN et SACHS (2) admettent un centre thermogénétique dans le voisinage des corps striés.

(1) GIRARD : *Archiv. de Physiol.* 1886 et 1888.

(2) ARONSOHN et SACHS. *Pflüger's Archiv.* 1885, XXXVII Bd.

ISAAC OTT (1) admet d'abord *quatre* centres dans la région opto-striée et puis même *six* centres.

FINKLER et LÉON FREDERICQ placent un centre thermogénétique entre les hémisphères et la moëlle épinière. Un centre excitateur et inhibitoire existerait dans la moëlle allongée ou la protubérance (FINKLER, TSCHESCHICHIN).

« Le centre nerveux qui préside à cette action, dit LÉON FREDERICQ (2), est probablement situé à la limite de la protubérance et de la moëlle allongée. Il s'étend peut-être jusque dans les corps striés. La destruction de ce centre, ou la section de la moëlle supprime cette régulation et diminue notablement l'intensité des combustions organiques (PFLÜGER). Au contraire, l'excitation directe, par piquûre, de cette partie des centres nerveux est suivie d'une augmentation de la température (TSCHESCHICHIN, HEIDENHAIN) et de la thermogénèse (LÉON FREDERICQ).

Les nerfs moteurs des muscles constituent probablement la voie nerveuse centrifuge, par laquelle ce centre agit (PFLÜGER). »

LABORDE (3) se basant sur ce que toute

(2) OTT. *Journ. of nervous and ment. discas.* 1887 et 1888 et *the Brain* Jan. 1889.

(3) *Eléments de physiol. humaine* 1889.

(4) LABORDE. *C. R. soc de Biologie* 1888.

dépression thermique s'accompagne d'une dépression corrélative des phénomènes de sensibilité, conclut à la confusion ou à l'identité des centres thermogènes et des centres de sensibilité.

MACALISTER (1) admet trois sortes de centres : les centres *thermolytiques* réglant la perte de calorique, les centres *thermogénétiques*, producteurs de calorique et les centres *thermotaxiques* gardant l'équilibre entre la production et la perte.

Les centres *thermolytiques* sont les inférieurs, les mieux localisés, les plus autonomes et les plus connus (c. vaso-moteurs, sécrétoires, respiratoires).

Les centres *thermogénétiques* dynamogéniques et inhibitoires sont peu connus dans leur localisation, probablement moins localisés et moins bien organisés, moins autonomes.

Les centres *thermotaxiques* sont les supérieurs encore moins organisés et moins automatiques, pas localisés.

La fièvre serait due à un manque de régulation thermique par ces centres.

Nous savons par les travaux de CORIN et VAN BENEDEN que le cerveau n'intervient pas dans la régulation de la température (2).

L'appareil régulateur de température semble donc compliqué. Nous devons finir probable-

(1) MACALISTER. *Nature of fever*. *Lancet*. March, 1880.

(2) FREDERICQ. Loc. citat.

ment par admettre avec MOSSO (1), qu'il existe des centres thermiques partout où il y a un groupement de cellules nerveuses suffisantes.

Nous n'avons pas de peine à admettre que pour l'action calorifique, comme pour l'action vasculaire et sécrétoire, il existe des fibres spéciales dynamogéniques et inhibitrices centripètes et centrifuges, dont les réflexes se répercuteraient tantôt dans les ganglions de la région, tantôt dans des centres médullaires, tantôt dans des centres plus élevés à action générale, le tout selon l'importance du mouvement ou de l'acte calorifique à accomplir. L'ébranlement de la fibre calorifique sensitive ou centripète pourrait également réveiller le réflexe vasculaire. Ajoutons que des fibres calorifiques centripètes ont été découvertes dans la peau par BLIX, EULENBURG, GOLDSCHIEDER, HERZEN.

A l'état de nutrition normale existerait le *tonus thermogène*.

La régulation de la température serait une fonction *automatique*, comme la respiration et la circulation, qui trouverait une excitation en plus ou en moins dans l'état de la température et des mutations organiques. Plusieurs agents pourraient troubler cette régulation et notamment la présence dans le sang de matériaux

(1) Mosso, loc. cit.

anormaux. Elle pourrait être également troublée par voie réflexe : émotions, douleur, froid extérieur.

La naissance de la fièvre se comprend ainsi de la manière la plus facile. Elle existe dès que l'équilibre normal de production et de perte se trouble.

Et ce trouble se produit d'autant plus aisément que nous savons être peu organisés en vue d'une lutte inconsciente contre le chaud.

FREDERICQ (1), s'appuyant sur les travaux de VOIT (2) et de PAGE (3), soutient que la ressource de la variation inconsciente de la thermogénèse fait complètement défaut à l'homme dans sa lutte contre le chaud. Nous n'avons pour lutter à l'état normal que la ressource d'augmenter les pertes par rayonnement et par évaporation à la surface de la peau et du poumon (RICHEL).

L'élévation de la température du sang loin de diminuer les oxydations ou les combustions les augmente au contraire.

Il existerait, selon GIRARD, des régions *inhibitoires* de la production du calorique, mais il est probable que ces régions ne travaillent que dans les limites physiologiques. Les expé-

(1) FREDERICQ. *Archiv. de biologie*. 1882.

(2) VOIT. *Zeitsch. f. Biolog.* XIV. p. 57.

(3) PAGE. *Journ. of physiology* II. p. 228.

riences de FREDERICQ tendraient à le prouver (absence ou activité limitée à l'état physiologique).

B. *Quel est le mode d'action des antipyrétiques : médicaments, bains?* Il serait nécessaire avant de trancher la question de la valeur de l'antipyrèse et des divers moyens utilisés pour la réaliser de connaître exactement le mode d'action physiologique de ces divers moyens. Dans l'état actuel de la science thérapeutique, il nous est impossible de nous déclarer sur le mode d'action et conséquemment sur la valeur absolue de chaque antithermique en particulier, et force nous est de nous en tenir à des idées plus ou moins générales sur cette matière.

Tout d'abord certains médicaments, comme l'a prouvé expérimentalement LAUDER BRUNTON (1), (coloration bleue ou non coloration de la teinture de Gayac par des protoplasmes de pommes de terre, pissenlit, laitue) ont une action directe sur les propriétés oxydante, ozonisante et catalytique du protoplasme. Ceux qui diminuent cette vertu oxydante doivent nécessairement exercer une immense influence sur les combustions interstitielles. Ce serait le cas pour plusieurs dérivés de l'aniline et notamment le groupe de l'antipyrine, la quinine et plusieurs autres aromatiques et alcaloïdes.

(1) LAUDER BRUNTON. *Traité de pharmacologie et de thérapeutique*. Trad. DENIAU et LAUWERS. Brux. 1888.

« L'influence, dit SCHMIEDEBERG (1), que plusieurs ou même tous les aromatiques exercent sur la marche des affections fébriles et sur les échanges intraorganiques, repose comme pour la quinine, l'antipyrine, en partie du moins, sur l'action générale de ces corps sur le protoplasme. Sous leur influence en effet on constate un notable abaissement des oxydations. »

Vient ensuite comme pouvant notablement influencer la température l'action de plusieurs médicaments sur la propriété de l'hémoglobine de fixer et de quitter l'oxygène. Ce serait notamment le cas pour l'aniline et certains de ses dérivés: acétanilide, phénacétine, hydracétine (transformation de l'hémoglobine en hémoglobine réduite ou en méthémoglobine).

On se représente aisément l'action antipyrétique des médicaments déterminant une dilatation vasculaire périphérique, en un mot de tous ceux qui développeraient une action sur les *centres thermolytiques de Macalister* et favoriseraient ainsi l'afflux du sang vers l'enveloppe cutanée, un rayonnement plus énergique, une perspiration pulmonaire plus grande. Ce serait encore le cas pour plusieurs aromatiques et surtout l'antipyrine, l'antifébrine et la thalline.

(1) SCHMIEDEBERG, *Arzneimittellehre* 1888, p. 119.

MURRI (1) et R. GEIGEL (2) croient même qu'à tous les antipyrétiques est dévolue cette fonction exclusive de dilatation périphérique avec augmentation de rayonnement et de sueur.

ROBIN (3) pense que quand la température tombe sous l'influence d'un médicament, c'est que ce médicament a servi à l'élimination de matières pyrétogènes (produits anormaux azotés retenus) et non qu'il a servi à faire diminuer les oxydations. L'auteur cite à l'appui de sa thèse l'exemple bien connu des acides benzoïque, salicylique, anisique, toluïque, phénylacétique, qui se combinent aisément avec le glyocolle, une de ces matières azotées.

Que dire maintenant de l'influence des antipyrétiques par voie nerveuse et notamment de leur action par la modification imprimée aux centres thermogénétiques, une question tant débattue et si peu claire encore à l'heure actuelle.

Selon plusieurs auteurs et notamment ceux de l'école française (LABORDE, LÉPINE, HAËYEM, DUJARDIN-BEAUMETZ, etc....), les antithermiques seraient des modificateurs de la perceptivité sensitive et de l'activité des centres réflexes. Ils auraient plus de titres à agir comme médicaments nervins que comme antithermiques.

(1) MURRI. *Riforma medica*. 1888.

(2) R. GEIGEL. *Würzburg. Verhandl.* XXII, n° 1, 1888.

(3) ROBIN. *Archiv. gén. de médéc.* 1888.

D'après des expériences de GIRARD (1), de SAWADOWSKI (2) et de GOTTLIEB (3) avec l'antipyrine, il faudrait bien admettre l'action nerveuse de celle-ci. En faisant le contrôle de l'action contraire de l'antipyrine et des matériaux putrides, après des sections de la moëlle à divers niveaux chez le lapin et le chien, SAWADOWSKI et FR. MAHNERT (4) auraient même pu fixer le *centre de production* et le *centre de perte du calorique*. Le dernier existerait dans les parties antérieures du *corps strié*, le premier dans les parties postérieures du même organe.

L'antipyrine paralyserait le premier et exciterait le dernier. Les matériaux putrides feraient le contraire.

Mais la chose paraît sourire trop et être d'une trop belle simplicité pour ne pas souffrir d'objections.

MOSSO (5) se chargea de ces objections contre la théorie de GIRARD et de SAWADOWSKI et contre les affirmations de LÉPINE, LABORDE, HAEYEM, DUJARDIN-BEAUMETZ etc....

Nous avons vu que MOSSO admet pour la

(1) GIRARD, *Revue méd. de la Suisse romande*, 1887.

(2) SAWADOWSKI, *Centr. f. die med. Wiss.* N^{os} 8, 9, 10, 1888.

(3) GOTTLIEB, *Arch. f. exp. path. und Pharm.* 1890.

(4) FRANZ MAHNERT, *Mitth. d. ver. d. Med. Aerzte in Steierm* XXIX, 1062.

(5) MOSSO, *Archiv. f. exp. pathol. und pharmak.* Bd. 26, H 5 und 6, 1889-90.

fièvre deux formes : La *fièvre nerveuse* et la *fièvre périphérique* ou des tissus. Chose étonnante, ses expériences *sur le chien*, réactif moins sensible et plus sûr que le lapin, lui auraient tout justement prouvé que l'antipyrine a une action nulle contre la première forme, et serait très active contre la seconde.

Il n'hésite pas à en conclure, que l'antipyrine *est loin donc d'agir antithermiquement par voie nerveuse*.

De l'ensemble de tant de théories contradictoires nous concluons que la question du mode d'action des divers *médicaments antipyrétiques* est encore très-obscur et loin d'avoir reçu une solution définitive.

Quant à admettre avec MOSSO (1) et MURRI (2) une *fièvre exclusivement périphérique*, en se basant seulement sur l'action spécifique de l'antipyrine contre elle, nous ne le pouvons pas.

Nous laisserons à l'avenir de débrouiller la véritable nature de l'appareil nerveux compliqué, présidant à la calorification organique, et de fixer la façon exacte dont agissent l'antipyrine et ses congénères sur nos tissus pour produire l'abaissement thermique; mais nous admettons volontiers dès aujourd'hui, avec HENRIJEAN (3), que

(1) MOSSO, loc. cit.

(2) MURRI, loc. cit.

(3) HENRIJEAN, loc. cit.

la fièvre appelée *périphérique* par Mosso a comme cause primitive, une modification chimique, profonde de nos tissus et de nos humeurs, sous l'influence d'un agent en général infectieux et qu'ultérieurement le *système nerveux réagit* (action providentielle), soit par des centres nerveux, soit, comme le prétend encore Mosso, d'une manière générale, sans localisations déterminées, contre l'infection, en *poussant les oxydations ou combustions organiques*, favorables à la destruction des produits qui leur ont donné naissance.

Nous ne pouvons résister à la tentation de citer encore une opinion ingénieuse, celle de CLOËTTA, pour expliquer l'action des antipyrétiques, basée sur la nature de la fièvre.

Celle-ci, pour CLOËTTA (1), consiste en ce que l'organisme règle sa température à un degré plus élevé, à 40° C par exemple, au lieu de 37° C.

L'action de l'antipyrétique consisterait à modifier de nouveau cette régulation et de la ramener au degré inférieur. On ne connaît jusqu'ici rien, dit CLOËTTA, sur la nature chimique ou moléculaire de la fièvre et de ses remèdes sur le système nerveux. Ce qu'on a cru être l'action antipyrétique : la diminution des oxydations, des mutations organiques, la

(1) CLOËTTA. *Filchne-Arzneimittellehre*, 1889, p. 85.

diminution en un mot de la production du calorique, la diminution de transport d'oxygène par l'hémoglobine, tout cela a été constaté chez *l'homme sain* et malgré cela la régulation à 37° a persisté. Ce ne sont donc pas ces échanges chimiques mais la régulation de la température elle-même, qui est modifiée par la fièvre et ses remèdes. La régulation à un degré supérieur aurait un but d'utilité et de protection.

Nous ne signalerons que pour mémoire le mode d'action des antithermiques par désinfection. Il s'agit ici plutôt d'un traitement particulier causal que d'une médication antipyrétique.

Il nous reste en dernier lieu à signaler les remèdes physiques ou mécaniques qui soustraient directement le calorique à l'organisme. Ce sont les bains froids, les affusions froides, les lotions froides, le maillot humide, les applications locales de glace, les boissons froides et les lavements froids.

C. Ayant donc une idée du mode d'agir de nos agents antithermiques, voyons maintenant quelle est la *valeur générale de la médication antipyrétique* et quelles sont les meilleures armes dont elle dispose. Peut-on, doit-on ou ne peut-on pas faire de l'antipyrèse? L'antipyrèse admise comme mode de traitement, quelle est la meilleure manière de la réaliser?

CLAUDE BERNARD (1) et LIEBERMEISTER (2), combattant une ancienne théorie, généralement admise au moyen-âge, qui regardait la fièvre comme la manifestation d'une lutte avantageuse de l'organisme contre la maladie, proclamèrent que la fièvre constitue une véritable *entité morbide* et représente par elle-même le plus grand danger de la maladie. La fièvre, pour eux, était le grand coupable, chargé de tous les maux de la terre; c'est elle qu'il fallait combattre avant tout et faire de l'antipyrèse à outrance.

Les graves symptômes nerveux : l'ataxo-dynamie, le délire, les convulsions; la coagulation musculaire et conséquemment l'arrêt du cœur (CL. BERNARD); l'altération profonde de la crase sanguine; l'altération nutritive et les lésions dégénératives du cœur, du foie, des reins et des muscles; tout cela était exclusivement mis sur le compte de la fièvre. C'était la consécration scientifique du procédé de traitement des fièvres et notamment de la fièvre typhoïde par l'eau froide et surtout par les bains froids, procédé utilisé par BRAND, de Stettin, déjà depuis 1861.

(1) CLAUDE BERNARD. *Leçons sur la chaleur de la fièvre*. 1876.

(2) LIEBERMEISTER. *Handb. der Path. und Ther. des Fiebers*. 1875.

Mais la méthode de l'antipyrèse vit surgir bientôt un grand nombre d'adversaires, qui à la suite de leurs expériences physiologiques et cliniques, crurent devoir ressusciter la théorie ancienne : *febris vis medicatrix naturæ*, et regarder l'antipyrèse comme antiscientifique. NAUNYN, UNVERRICHT, FINKLER, ROBIN, WARFVINGE, FRÄNTZEL (pour la pneumonie), ERNST (pour la fièvre typhoïde), s'en déclarèrent les adversaires acharnés.

Et en effet, nous avons vu que les dangers, attribués par CL. BERNARD et LIEBERMEISTER à l'hyperpyrèse, ont été véritablement exagérés.

L'élévation thermique ne constitue pas à proprement parler tout le mal; elle n'est d'ordinaire qu'un symptôme, à côté d'autres, de l'intensité de celui-ci.

C'est l'*infection* qui constitue le mal causal et c'est contre elle, pour autant que nous le pouvons, que nous devons diriger tous nos efforts curatifs.

La fièvre, dit NAUNYN, consiste dans l'élévation de température, accompagnée de l'accélération du pouls et de la respiration. Tous les autres symptômes, qu'on constate dans les maladies aiguës fébriles, tiennent exclusivement à l'infection et à l'intoxication parallèle des tissus par les ptomaïnes, provenant de la désassimilation des microbes.

Il est cependant un fait, qui à cette heure,

nous paraît-il, devrait paraître évident à tout médecin consciencieux. C'est que la réaction contre les théories de Liebermeister et contre l'antipyrèse, réaction organisée par UNVERRICHT et NAUNYN, a été par trop excessive. Ces derniers auteurs conclurent à l'innocuité de la fièvre à la suite d'expériences sur des animaux soumis à l'élévation artificielle de la température, mais ils oublièrent qu'on ne peut conclure de ce qu'on observe chez l'individu sain à appareil régulateur thermique normal à l'individu fébrile, infecté, intoxiqué, et dont l'appareil régulateur est profondément troublé et conséquemment la résistance bien moindre.

Excuser donc toujours la fièvre, quelque'elle soit, et n'y voir qu'une réaction organique toujours et en tout favorable, une fonction providentielle, c'est aller au-delà des bornes d'une sage modération, et se faire une très-fausse idée de la situation de l'homme fébrile.

Une fièvre modérée et de courte durée peut évidemment, d'après les données physiologiques exposées plus haut, n'être que favorable. Déjà TROUSSEAU, CHOMEL et PIDOUX admettaient l'avantage de cette fièvre. Les grands avantages, comme nous l'avons vu, c'est de pousser à la destruction et à l'élimination des ptomaïnes et des matières extractives renfermées dans le sang et qui sont si dangereuses pour l'économie.

La fièvre d'ailleurs paraîtrait favoriser la

destruction des microbes (VON HÖSSLIN, FINKLER) et développer l'action phagocytaire des globules blancs (MAX SCHULTZE). Mais ce sont là des théories qui demandent encore confirmation, selon L. RIESS. Cet auteur (1) rappelle comme exemples contraires que la bacille d'Eberth se développe le mieux entre 30° et 40° C. et qu'à 42° C. persistent encore la sporulation et le développement. Pour tuer le bacille de KOCH il faut une température de 42°, agissant même pendant des semaines.

Au reste la fièvre est loin de revêtir toujours des formes modérées; la réaction peut être excessive et alors elle peut devenir dangereuse par elle-même pour l'organisme vivant.

Qui ne prétendra au danger de la fièvre, quand les combustions deviennent tellement intenses que non seulement les ptomaines et les microbes se détruisent par l'action de cette oxygénation, mais que tout notre corps et surtout notre système nerveux subit le contre-coup de cette destruction, s'épuise, s'altère jusqu'à ne plus suffire à sa besogne si importante et si capitale pour la vie?

Nous savons par expérience qu'une température de 41°, 42° C. est incompatible avec la vie humaine.

(1) *Deutsch. archiv. f. klin. medic.* 1890.

Nous savons aussi que notre organisme déjà à l'état normal lutte difficilement contre le chaud et même que l'excès de température, loin de modérer les combustions interstitielles, ne fait qu'augmenter et favoriser et les oxydations et les fermentations au sein de nos tissus (FRÉDERICQ). Que doit-ce donc être, quand les centres thermolytiques sont eux-mêmes troublés? La température élevée peut devenir dangereuse, selon HALLIBURTON (1), en produisant la rigidité musculaire et cardiaque. La chaleur en effet favoriserait l'action du *myosinogène* (ferment différent du fibrinogène) sur l'albumine du plasma musculaire en donnant naissance à la myosine coagulable.

La température encore, selon S^t HILAIRE (2), développe l'action toxique des alcaloïdes (expériences avec la cocaïne) et des ptomaïnes.

Enfin H. ROGER (3) nous a montré que sous l'influence de la température le foie s'altère, son glycogène disparaît et son action neutralisante et éliminatrice des poisons fait défaut.

Le mieux selon nous donc serait de choisir un moyen terme entre les partisans trop exclusifs et les ennemis déclarés de la méthode antipyretique.

(1) HALLIBURTON. *Journ. of physiol.* 1888.

(2) S^t HILAIRE. *Compte-Rend. acad. des Sciences* 1888.

(3) H. ROGER. *Revue de médecine* 1886.

Dans les cas de maladie infectieuse à fièvre modérée, ne dépassant pas 39° C, de durée courte, à marche cyclique, alors même que la fièvre présente des rémissions marquées, nous considérons le traitement antipyrétique comme parfaitement inutile.

Quant aux cas hyperpyrétiques, avec rémissions peu marquées, là où, comme nous venons de le dire, la fièvre pourrait devenir dangereuse par elle-même, ou dans les cas de longue durée, nous préférons avec BOUCHARD (1), WINTERNITZ (2), VON ZIEMSEN (3), POTT (4), RIESS (5), recourir à une médication antipyrétique rationnelle, faute de traitement causal.

Nous savons bien que l'antipyrèse n'est pas curative de la maladie infectieuse, qu'elle représente tout au plus une médication symptomatique, une *médication antihyperthermique*, comme dirait HUCHARD, et qu'elle ne va pas abréger d'un jour la marche de la maladie cyclique; cependant un des dangers, celui de l'hyperpyrèse, sera combattu et d'autre part des expériences multiples, des statistiques nombreuses ont démontré

(1) BOUCHARD. *Thérapeutiq. du mal. infect.* Paris 1889.

(2) WINTERNITZ. *Zur Path. und hydroth. des Fiebers.* Wien. 1888.

(3) VON ZEIMSEN. *Antipyrese und antipyr. Heilin. Samml. kl. Vortz.* 1887.

(4) POTT. *Therap. monatshefte*, 1888 Nov. vac.

(5) RIESS. loc. cit.

qu'une maladie infectieuse peut évoluer normalement avec une réaction modérée.

Ce qui plus est, et ce qu'on aurait tort de négliger, l'antipyrèse procure au malade une *euphorie* frappante, un avantage qui mérite considération, par exemple, dans l'état abattu, brisé, misérable, avec sa fournée de malaises subjectifs, où se trouvent nos typhoïdiques.

On est heureux de pouvoir faire à un malade, sans aucun espoir d'effet curatif, une injection sous-cutanée de morphine pour lui procurer au moins quelques heures de soulagement et de bien-être relatif et on refuserait à un autre, quand il est démontré qu'on peut le faire sans danger et même avec avantage, le bien-être et l'euphorie, provoqués par l'antipyrèse!

Mais n'oublions pas que tout dépend ici (et on le comprendra aisément d'après ce que nous avons vu antérieurement) du choix de l'antipyrétique.

Nous ne pouvons jamais, dans la cure de nos maladies infectieuses, perdre de vue que *la fièvre doit être considérée comme une réaction salutaire de l'organisme contre l'infection*, qu'elle repose sur l'augmentation des combustions organiques et que *l'excès seul est ici nuisible*.

Il nous semble donc irrationnel à priori de vouloir faire de l'antipyrèse par des médicaments, qui n'ont d'autre effet que de s'opposer à cette réaction salutaire, en diminuant la com-

bustion des matériaux nuisibles. Tels sont ceux qui par voie nerveuse empêcheraient la réaction, ou la contrarieraient en altérant l'hémoglobine du sang, le vecteur de l'agent comburant, ou encore en modifiant périphériquement l'action oxydante, ozonisante et catalytique du protoplasme (LAUDER BRUNTON).

Un bon antipyétique, selon nous, devrait augmenter seulement la perte de calorique sans diminuer sa production, sans diminuer les oxydations si favorables à la dépuration du corps.

Les médicaments antipyétiques de cette catégorie connus jusqu'ici sont rares. Tous les agents connus pour ainsi dire, présentent le désavantage de gêner par une action nerveuse, sanguine ou protoplasmique la combustion interstitielle. C'est le cas notamment de la quinine et des bases anilinéées, chinolinées, employées jusqu'ici.

Nous dirons, pour nous résumer, que les médicaments aromatiques ne méritent pas grande confiance comme agents antithermiques ou anti-hyperthermiques, à moins qu'ils n'agissent causalement, comme antiseptiques. Ils ne font le plus souvent que contrarier la nature qui tend à se débarrasser de ses hôtes toxiques. Que leur action soit nerveuse, sanguine ou périphérique, il s'agira toujours en grande partie d'une action contraire à une réaction salutaire. Bien plus ils vicieront souvent encore plus la crase sanguine déjà tant altérée par la fièvre et l'infec-

tion et pourront même favoriser l'éclosion de maladies inflammatoires rénales.

Tout au plus pourrait-on, en fait de médicaments, admettre les antipyrétiques dont il serait *définitivement prouvé* qu'ils agissent exclusivement en dilatant les vaisseaux périphériques, en augmentant la sudation et le rayonnement calorique à la surface du corps, dans le sens admis pour plusieurs antipyrétiques, sinon pour tous, par MURRI (1) et GEIGEL (2); ou bien en favorisant l'élimination des produits toxiques provenant de la fermentation microbienne, dans le sens admis par ROBIN (3).

Heureusement nous n'avons pas que des *médicaments* à notre disposition pour provoquer de l'antipyrèse. Il nous reste la série des moyens mécaniques ou physiques, les agents agissant en soustrayant le calorique d'une manière directe, c'est-à-dire l'application du froid surtout sous forme de *bains*. Le bain froid ou tempéré, selon les circonstances, nous semble constituer un agent antithermique parfait, répondant à tous les desiderata d'une bonne antipyrèse.

Loin de diminuer les oxydations, le bain inférieur en température à celle du corps humain les favorise. Toute excitation de froid à la peau met en activité d'une manière réflexe le centre thermogénétique (FRÉDERICQ) (4). Il

(1) (2) et (3) Loc. cit.

(4) FRÉDERICQ, *Chaleur animale. Traité de physiologie*, 1889.

enlève l'excès de calorique mais par soustraction directe et donne ainsi l'euphorie désirée.

En outre comme le bain excite le centre thermogénétique, il excite également tout le système nerveux, combattant la prostration, l'adynamie, favorisant la nutrition cellulaire et les diverses fonctions sécrétoires de l'organisme.

Les centres respiratoire et circulatoire n'échappent pas à l'action stimulante, les dégénérescences cardiaques et les phénomènes hypostatiques pulmonaires sont conjurés. La nutrition mieux faite de la peau empêche le décubitus. D'ailleurs la réaction, succédant au bain, en amenant la dilatation périphérique, le rayonnement et la perspiration cutanée plus actifs, agit encore une fois dans le bon sens, comme agent antithermique.

Pour tous ces motifs et à cause des inconvénients que présentent les médicaments aromatiques antipyrétiques, nous nous sommes déclaré partisan acharné de la médication réfrigérante par le bain plus ou moins froid, d'après les circonstances, à partir d'un minimum de 20° C., prenant en considération l'âge du malade, certaines maladies cardiaques ou rénales concomitantes.

A défaut du bain général et même complémentairement nous utilisons les boissons froides, les lavements froids, les compresses froides et le maillot humide.

II. — Relation entre la structure chimique des médicaments aromatiques et leur action physiologique.

Cette étude comparative n'a encore fait que peu de chemin et cependant elle est d'un intérêt majeur pour bien saisir le mécanisme d'action de ces médicaments importants.

Nous désirerions, comme nous le disions en traitant des toxines et de leurs antidotes, voir s'étendre cette étude comparative, non seulement aux médicaments aromatiques, mais en même temps aux alcaloïdes végétaux et animaux pour autant que leur composition et leurs formules rationnelles nous seraient connues. De cette étude pourraient résulter d'heureux résultats au point de vue du traitement de nos maladies infectieuses.

On comprendra, selon LAUDER BRUNTON (1), l'importance de la structure chimique de ces corps en comparant chaque formule chimique à un couteau à plusieurs lames. Quand toutes les lames sont fermées, renfermées dans leur gaine, le couteau ne présente aucun caractère dangereux, mais si on en ouvre seulement une, ce couteau devient une arme dangereuse.

(1) LAUDER BRUNTON, *The Pharm. Journ. and trans.*, Juni 1889.

Il en est de même pour la situation relative du noyau nitrogène et carbone dans les ammoniacales composées et c'est ainsi, par exemple que le *nitrile* $(C_{2n} H_{2n+1}) \overset{III}{N}$ inoffensif peut, par un changement de place de ses radicaux, se changer en *isonitrile* $\overset{IV}{C} (C_n H_{2n+1}) \overset{V}{N}$ mortel ou *carbylamine*.

D'autre part en conservant la même comparaison du couteau on peut changer son usage en ouvrant une scie, une lime, un tire-bouchon. Il en est de même pour un noyau organique, qui représenterait ici le manche du couteau et dont on peut à volonté modifier la valeur thérapeutique en ajoutant à ce manche, à ce noyau un radical *chlore, hydroxyle, carboxyle, amidogène*.

On peut aussi allonger le manche ou le noyau, par exemple, en ajoutant atome de carbone à atome de carbone dans une chaîne verticale, mais cela ne présente pas de grands avantages, car les corps à poids moléculaire le plus fort deviennent inactifs. On connaît la différence entre le gaz des marais, les pétroles et les paraffines.

Il serait donc le plus important de connaître la valeur propre à chaque radical qu'on peut introduire dans une formule et le changement qu'il peut faire subir à l'action physiologique d'un corps organique; ensuite la différence d'action dépendant de la situation respective des radicaux dans le noyau.

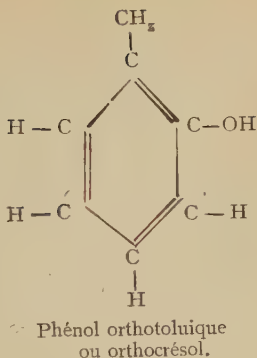
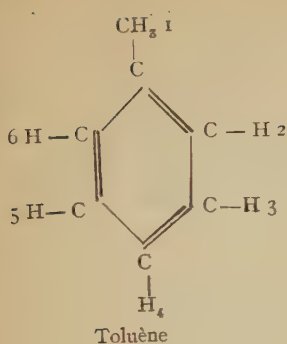
2) **Hydroxyles aromatiques**, correspondant aux alcools gras. Ils ont avant tout de la valeur comme désinfectants, microbicides. Leur action antiseptique diminue et au contraire l'action toxique augmente avec le nombre des hydroxyles fixés sur le noyau. La *phloroglucine* (3 OH) est plus toxique que la *résorcine* (2 OH) et moins antiseptique, et celle-ci est plus toxique et moins antiseptique que le *phénol* ou *carbol* (1 OH). La *dihydroxynaphtaline* est peu antiseptique et plus toxique que le *naphtol* (LÉPINE) (1).

La rapidité d'action des hydroxyles est en raison inverse de leur toxicité.

Quant à la situation respective des hydroxyles vis-à-vis du noyau benzolé symétrique, nous savons que pour un hydroxyle la position est indifférente; mais quand un second doit y entrer, le cas est différent car déjà par la présence du premier le noyau était devenu asymétrique. Les deux hydroxyles peuvent revêtir trois positions relatives différentes : la position *ortho*, *méta* et *para*. Un radical *alkylique* avec un radical *hydroxyle* sont dans le même cas.

Supposons réunis CH_3 et OH dans le noyau benzolé. S'ils occupent l'un vis-à-vis de l'autre la position *ortho*

(1) LÉPINE. *Jahresbericht üb. d. fortschz. d. Medic* 1887 I p. 409.



le corps formé ne se laisse pas oxyder dans les solutions acides mais facilement dans les solutions alcalines. Il en sera de même dans le corps qu'*in vitro* (LAUDER BRUNTON) (1).

La détermination des propriétés physiologiques d'après la position respective des radicaux est encore impossible, mais déjà au moins l'on sait que quand on a 2OH, la position ortho donne le corps le plus énergétique; vient ensuite la para et enfin la méta.

En cas de 3OH, la position 1, 2, 3, donne un corps plus énergétique que la position 1, 3, 5.

L'acide *pyrogallique* est plus énergétique que la *phloroglucine*.

β) **Carboxyles aromatiques.** Le radical COOH remplaçant OH diminue la toxicité mais non le

(1). LAUDER BRUNTON *loc. cit.*

pouvoir antiseptique; par exemple l'*acide benzoïque* est moins toxique que l'*acide phénique* mais tout aussi antiseptique. Quand il y a assemblage de COOH et OH, comme dans l'*acide salicylique*, l'*acide crésotinique* et l'*acide oxynaphthoïque*. C'est encore la position ortho, qui prévaut en énergie. Les acides *méta* et *parasalicylique* sont sans action.

Pour l'*acide crésotinique* ou *oxytoluïque* ou *méthylsalicylique*, la variété *para* utilisée par DEMME (1) se prête le mieux aux usages thérapeutiques. Le premier acide crésotinique employé par BUSS (2) était inconstant dans son action et probablement constitué d'un mélange variable des 3 variétés. Or l'ortho est très toxique et le méta est presque inactif.

L'*acide oxynaphthoïque* est moins toxique que le naphthol. Ce corps est appelé, pensons-nous, à remplir un grand rôle dans la thérapeutique, surtout quand on aura réalisé à l'état pur les variétés *para* ou *méta* α et β .

γ) **Amines aromatiques.** Les ammoniacques composées, à radicaux organiques ou *bases aromatiques* obéissent aussi à certaines lois d'après leur structure.

Les *dérivés amidogénés* (bases anilinéées et

(1) DEMME. *Klin. Mitth. aus d. Geb. Kinderheilk* XXVI, 1889.

(2) BUSS. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1876, n° 31.

chinolinées ont surtout une valeur *antithermique* (*Kairine*, *Thalline*, *Antifébrine*). Ils sont aussi en général les plus toxiques et ont une action réductrice sur l'hémoglobine.

Les *dérivés amidogénés* où le H de NH a été remplacé par un radical gras : méthyl, éthyl, varient un peu leur action et ont surtout développé leur effet *analgésique*, par ex. la *méthyl-acétanilide* ou *exalgine*, le *diméthyl-phényl-pyrazolon* ou *antipyrine*. Ces corps sont aussi en général moins toxiques que les premiers.

Tout le monde comprendra les immenses avantages à résulter de ces études générales comparatives, si par le progrès de nos connaissances chimiques sur les dérivés de l'albumine, nous pouvions un jour étendre nos investigations sur toutes les ammoniacques composées et opérer leur classement par rapport à leur constitution chimique et à la position relative de leurs radicaux dans une chaîne fermée ou ouverte.

Nous faisons des vœux pour que nos chimistes et nos pharmacologistes s'engagent résolûment dans cette voie, qui promet tant d'être d'une fécondité inépuisable.

FIN DE LA PARTIE GÉNÉRALE.

PARTIE SPÉCIALE.

SÉRIE AROMATIQUE.

I. — Hydrocarbures aromatiques.

BENZINE, NAPHTALINE, TOLUÈNE OU TOLUOL,
XYLÈNE OU XYLOL.

Benzine C_6H_6 .

Pas à confondre avec la benzine de pétrole, appartenant aux hydrocarbures de la série grasse. — On l'extrait du goudron de gaz d'éclairage en même temps que la naphthaline et d'autres hydrocarbures aromatiques.

Propriétés physiques. C'est un liquide incolore, fortement réfringent, à odeur de $CHCl_3$ et d'essence d'amandes amères, insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'éther. La benzine constitue elle-même un excellent dissolvant pour S, P, IO, graisses, résines, caoutchouc, cire.

Action physiologique. La benzine a une

action fortement toxique sur les animaux inférieurs. Par l'homme elle est bien supportée jusqu'à la dose de 8 grammes. Au-delà elle détermine une narcose profonde (Perrin). Absorbée par inhalation, elle provoque des tremblements, des secousses musculaires, du bruissement dans la tête et enfin de l'anesthésie (Nothnagel et Rossbach), de la dilatation pupillaire et de la dyspnée (Lœbisch). Dans l'organisme le benzol devient en partie hydroxybenzol ou phénol et y subit les changements ultérieurs, que nous verrons à l'article acide phénique; en partie il se volatilise à la surface de l'estomac et du poumon.

Usages thérapeutiques. On a utilisé autrefois la benzine dans les *vomissements*, dépendant d'une fermentation anormale au niveau de l'estomac et aussi dans la *trichinose intestinale* (Mosler).

Extérieurement on l'emploie encore aujourd'hui contre la *gale*.

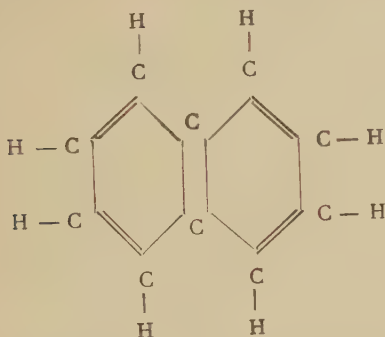
Doses. Intérieurement 1 à 2 gr. par jour dans une potion mucilagineuse, maximum 5 gr.

Extérieurement 6 à 10 gr. sur 30 gr. de vaseline.

Naphtaline.

Découverte par Garden, en 1820, en chauffant au rouge du goudron de houille. Elle est

constituée par deux noyaux de benzine, soudés entre eux et a pour formule $C_{10}H_8$ ou



Bien rectifiée, elle forme des cristaux micacés, incolores, brillants, d'une odeur pénétrante de goudron, d'une saveur brûlante, aromatique, se volatilisant déjà à la température ordinaire, fusibles à 80°C , bouillant à 218°C , peu solubles dans l'eau et l'alcool à froid, solubles dans l'alcool à chaud, l'éther, le CHCl_3 et le CS_2 .

La naphthaline du commerce est souvent impure; on la purifie par des lavages répétés à l'alcool et par la sublimation.

Elle présente toutes les réactions caractéristiques des hydrocarbures aromatiques; ainsi notamment sous l'action de H_2SO_4 concentré elle forme deux acides sulfo-conjugués, d'où, sous l'action des bases, dérivent deux phénols ou hydroxyles naphtyliques ou naphthols α et β .

Action physiologique et usages thérapeu-

tiques. La naphthaline est un excellent désinfectant, antiseptique. De là son usage externe dans le traitement de diverses maladies de la peau et en chirurgie, pour le pansement des plaies, en remplacement de l'iodoforme. Ce dernier usage cependant ne s'est pas maintenu. Elle serait plus infidèle que l'iodoforme. Pour que son action antiseptique soit efficace, il faut que son contact avec les substances à influencer soit immédiat; elle paraît favoriser les sécrétions des plaies, l'hémorrhagie des bourgeons et provoque de la douleur (Höftmann et Rydygier).

A l'intérieur la naphthaline est peu toxique, parce que l'absorption en est faible, même après l'administration de doses massives. Cependant si l'usage en est prolongé, elle a le désavantage d'être irritante pour la substance rénale, la vessie et le canal uréthral. La majeure partie en effet de la naphthaline absorbée s'élimine par les urines à l'état de naphtol β et d'un dérivé glycuronique de ce dernier; une minime partie passe non altérée.

La naphthaline peut encore par un usage prolongé déterminer la cataracte, qui selon Panas serait secondaire à un trouble de la rétine et du corps vitré.

Elle peut ralentir la respiration et diminuer la température (B. Testa). Elle est sans action nuisible marquée sur la digestion (Rossbach)

On a de rares fois constaté un empoisonnement analogue à celui produit par l'acide phénique. On en serait averti au moment opportun par la coloration verte-noire des urines. En tout cas, quand celles-ci renferment la naphthaline ou ses dérivés, elles deviennent vertes par H_2SO_4 .

On lui a récemment reconnu un effet manifeste sur les lombrics des enfants.

Son peu d'absorption et sa pénétration dans les parties reculées de l'intestin la font recommander comme désinfectant intestinal dans les diarrhées putrides, la fièvre typhoïde, la tuberculose et le cancer de l'intestin.

A cause de son élimination par les urines, elle trouve encore ses applications dans les pyélites et cystites, la blennorrhée.

Doses. A l'intérieur 0,20 ctgr. à 0,50 ctgr. par jour, même 1 gr. et plus, en poudres, en suspension dans un mucilage, en pilules kératinisées (Unna). Extérieurement en poudre pour saupoudrer les plaies, comme gaze antiseptique et dans l'huile, la graisse, les vaselines etc. 10-12 %₀, comme onguent.

Toluène, Toluol ou Méthyl-Benzol (C_7H_8 ou $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3$).

Retiré, à côté de la benzine, du goudron de houille. C'est un liquide, mobile, incolore, insoluble dans l'eau, qui n'a pas jusqu'ici reçu

d'applications médicales. Il en est à peu près de même de ses multiples dérivés, dont les crésols, ou hydroxyles, encore peu employés comme tels, sont renfermés dans la créosote, la créoline. L'acide crésotinique ou oxytoluique, que nous rencontrerons aussi plus loin à côté de l'acide benzoïque et salicylique, est aujourd'hui généralement abandonné.

**Xylène, Xylol $C_8 H_{10}$ ou Diméthyl-Benzol
 $C_6 H_4-CH_3-CH_3$.**

Il y a trois variétés de ce corps, ortho, méta et para, qu'on a produites par synthèse.

Le *Xylol médicinal*, obtenu par distillation fractionnée de la houille légère entre 136-139° C. et que Zülzer a recommandé dans le traitement de la variole, est un mélange de métaxylol en majeure partie et de paraxylol. C'est un liquide incolore, fortement réfringent, d'odeur et de saveur de goudron. Zülzer l'administrait à l'intérieur en gouttes, à la dose de 0,50 ctgr. à 1 gr. par 24 heures. Selon lui, sous son influence, il se ferait une rapide coagulation du contenu pustuleux, ce qui combattrait avantageusement l'ulcération, et la confluence avec leurs suites consécutives, tant générales que locales.

J. Etvös l'administre aussi à l'intérieur, mais à dose de 2-3 gr. Il attribue son action favorable moins à l'action locale sur les pustules

qu'à ses propriétés anesthésiques générales. L'ha-leine possède l'odeur du Xylol. On ne lui a pas reconnu d'action antithermique ni antiseptique. Avant de le prescrire il nous faudra de plus amples preuves de son efficacité (Lœbisch).



II. Hydroxyles. Phénols.

A. — MONOHYDROXYLES.

Hydroxybenzol. Acide phénique. Acide carbolique. $C_6H_5(OH)$.

Retiré en 1834, par Runge, du goudron de houille. A vraiment parler, ce n'est pas un acide, mais plutôt un composé ressemblant aux alcools gras, desquels il ne diffère que par la substitution facile de l'H du groupement hydroxyle, par des métaux fortement basiques.

Propriétés physiques et chimiques. Corps solide, cristallisant en prismes incolores, de saveur caustique, brûlante et odeur de créosote (présence de crésol, phlorol, naphthaline, qui passent avec l'acide phénique dans la distillation du goudron de houille), fusible à 41° , ébullition à 182° C. Densité 1060 environ. (Pharm. Belge).

Attirant l'humidité les cristaux se fondent à l'air; peu solubles dans l'eau, ils sont parfaite-

ment solubles dans l'alcool, l'éther et la glycérine. Leur réaction est neutre. L'acide phénique coagule l'albumine. Les cristaux rougissent à la lumière. — On vient de réaliser en Allemagne l'acide phénique d'une manière synthétique. Ce phénol aurait l'avantage, à côté de sa parfaite pureté, de n'avoir qu'une odeur insignifiante, d'être plus facilement soluble dans l'eau et de ne pas présenter dans son action d'effets secondaires nuisibles, dûs aux impuretés.

Action physiologique. Par son action destructive sur les ferments organisés, il constitue un excellent antifermentescible, antiputride, antiseptique et conservateur des éléments organisés. Déjà à dose de 0,2 à 1 ‰, il contrarie la vie des ferments organisés; à 2 ‰ il arrête la putréfaction de l'albumine, de la viande. Il a une action beaucoup moins sensible sur les ferments non organisés. Du pus frais, auquel on incorpore 5 ‰ d'acide phénique perd toute propriété pyrétogène. La formation du pus même est supprimée, par l'application locale du phénol, vu son action paralysante sur les globules blancs, dont il arrête la migration (Prudden).

Il constitue aussi un poison protoplasmique, altérant profondément nos cellules organiques à l'égal des microbes, et agirait ainsi sur la température en diminuant les oxydations et les autres processus chimiques, dont le protoplasme vivant est le substratum nécessaire. Selon Noth-

nagel et Rossbach la précipitation de l'albumine se ferait par soustraction d'eau; le phénol ne se combinerait à l'albumine que sous l'action de la chaleur. Peut-être se combine-t-il plus facilement et même à froid avec certains produits putrides.

L'effet antiseptique, antifermentiscible et anti-putride trouve donc son explication surtout dans l'action microbicide de l'acide phénique, mais aussi en partie dans son action coagulante des matériaux albuminoïdes et peut-être dans la stérilisation des ptomaïnes.

Appliqué sur la peau, le phénol est irritant, caustique, provoque une sensation de brûlure; la peau devient blanchê au point de contact et bientôt rouge tout autour. L'action sur les muqueuses est plus prononcée et l'on peut même constater une gangrène plus ou moins profonde. Après une sensation de brûlure et de douleur suit l'anesthésie des points touchés. C'est l'action irritante sur les muqueuses qui fait naître si facilement dans l'usage interne des symptômes de gastro-entérite. Le phénol s'absorbe rapidement par toutes les voies et même par la peau. Introduit dans le sang, il forme un éther phénylsulfurique, qui devient phénylsulfate alcalin ($C_6H_5-Na-SO_4$); une partie subit des changements ultérieurs et devient pasacrésolsulfate, hydroquinone-sulfate, pyrocatéchine-sulfate. Ces corps se retrouvent rapidement dans les urines, qui, quand

la dose absorbée a été un peu forte, prennent une coloration verdâtre ou vert-brunâtre. Cette coloration est due à des produits d'oxydation de l'hydroquinone et de la pyrocatechine. Ces produits d'oxydation, verts-bruns, se produisent quelquefois déjà dans le sang et les urines sont éliminées avec la couleur brune-verte: d'autres fois l'oxydation se fait seulement dans l'urine exposée à l'air. (Brieger.) Enfin l'urine renfermerait également une certaine quantité d'acide phényl-glycuronique (Schmiedeberg) et d'acide phénique libre (Hoppe-Seyler, Jonge).

L'acide phénique s'élimine également par la sueur, la salive et les voies respiratoires (Lemaire).

Dans le sang encore le phénol enlève la matière colorante aux globules rouges (Huels et P. Zu Nieden), d'où hémoglobinurie.

Ses produits d'oxydation en s'éliminant par les reins produisent l'albuminurie.

Effets généraux. A dose médicamenteuse, on a observé une cephalalgie passagère, frontale, occipitale ou générale, du vertige, des bourdonnements d'oreille, de l'anorexie, de la chaleur à l'estomac, des vomissements, des sensations de fourmillement dans tout le corps, une augmentation de salive et de sueur; de la courbature.

La respiration et la circulation étaient en général peu modifiées : le cœur quelquefois ralenti; la température diminuée chez les fébricitants, mais pour un temps très-court.

A fortes doses chez les *animaux à sang froid*, il y a production rapide de collapsus et de coma, mais en même-temps l'hyperexcitabilité réflexe de la moëlle produit un état convulsif tétanique, analogue à celui produit par la strychnine. La mort arrive par paralysie du bulbe (Nothnagel et Rossbach).

Chez les *mammifères et les oiseaux*, des convulsions cloniques précèdent le coma. Les centres respiratoire et vaso-moteur sont d'abord excités, puis paralysés. A la période paralytique la pression sanguine tombe et la respiration, ainsi que le pouls se ralentissent (Lauder Brunton).

Le phénol augmente la salive, la sueur et les larmes. La température baisse jusqu'à 34° , $33,7^{\circ}$ et la mort arrive, succédant en général directement à la paralysie de la moëlle épinière et de la respiration; parfois aussi, elle se produit brusquement pendant un accès spasmodique (Nothnagel et Rossbach). Quelquefois on constate des nausées et des vomissements.

La sensibilité se conserve pendant longtemps.

Chez *l'homme*, le phénol a une action plus marquée sur les centres cérébraux, assez analogue à celle de l'alcool. La circulation et la respiration y sont également déprimées, la température abaissée et la sueur augmentée.

A doses toxiques (5-20 gr.) on constate après quelques vertiges et tournoiements, l'inconscience

et la mort rapide par paralysie de tous les centres, sans convulsions antérieures.

Les femmes et surtout les enfants sont susceptibles à l'action toxique de cet agent médicamenteux.

L'empoisonnement chronique n'existe pas, vu la rapidité d'élimination du phénol.

Antidotes : Saccharate de chaux (Husemann et Umethun), sulfate de soude (Baumann, Sonnenburg). Lait et albumine; excitants diffusibles en lavement et en injection sous-cutanée.

Usages thérapeutiques. Le phénol trouve surtout son utilité en chirurgie, comme agent antiseptique et désinfectant. C'est lui qui formait la base du pansement de Lister. Sous son influence les plaies se présentent sans odeur et sans phlogose; la sécrétion et la douleur y sont moindres. L'infection locale et générale sont combattues avec un succès assuré et la réunion par première intention d'une plaie opératoire est le fruit non douteux de la méthode rigoureusement appliquée. Nous laissons aux traités de chirurgie le soin de décrire la méthode listérienne, aujourd'hui généralement abandonnée et beaucoup simplifiée. — Tout le monde saisit aujourd'hui les immenses progrès que les principes de Lister, appuyés sur les découvertes bactériologiques de Pasteur, ont fait faire à l'art chirurgical. Cependant l'acide phénique, qui

au début faisait à lui seul tous les frais de l'antisepsie, a trouvé aujourd'hui pas mal d'émules, dont quelques-uns même le surpassent de loin par leurs propriétés antiseptiques. Il n'est pas cependant complètement détrôné et possède des avantages nombreux, qui lui vaudront toujours une place honorable dans l'arsenal chirurgical moderne.

On emploie en outre le phénol, en usage externe, dans l'*érysipèle* (onguents, injections sous-cutanées), la *diphthérie*, les *affections génitales*, *puerpérales*, (en injections vaginales et intro-utérines); la *gangrène pulmonaire* et la *tuberculose pulmonaire* (1 part. ac. phén. et 3 p. créosote) en inhalations; la *grippe*, les *affections du larynx* en inhalations, pulvérisations, item dans la *coqueluche* (Birsch-Hirschfeld); dans les *affections de la bouche, de la gorge et du nez*, en injections, gargarismes; dans plusieurs *affections de la peau* : *gale*, *démangeaisons*, *eczéma*, *impétigo*, *prurigo*, *psoriasis*, *pityriasis versicolor*, *sycosis parasitaire*, notamment en onguents; contre les *hémorroïdes* (injection dans la tumeur hémorroïdale de quelques gouttes d'une solution à 33 %, 66 % (Kinney, Haviland); même injection dans l'*hydrocèle* (Levis, Keyes); pulvérisations et injections sous-cutanées dans la *furunculose* (Verneuil); contre les *brûlures* (12 gouttes dans 30 gr. d'huile); dans les *blennorrhagies*. Enfin on l'utilise comme *caustique et anesthésique dentaires*.

A l'intérieur, il n'a que peu d'utilité. On l'a cependant prescrit dans la *dyspepsie flatulente*, le *prurigo*, le *diabète sucré*, la *variole confluyente* (Chauffard) la *fièvre typhoïde* comme autipyrétique en lavements (Desplats, de Lille) dans le *rhumatisme articulaire aigu et musculaire* (Kunze et Kurz) en injections sous-cutanées d'une solution 1 à 3 ‰, à l'endroit douloureux.

Doses et préparations. A l'intérieur on recommande surtout le phénol cristallisé en pilules, à dose de 0,05 à 0,15 ctgr. même 0,50 ctgr. par jour.

Pour l'usage chirurgical on a des solutions aqueuses 2, 1, 2 et 5 ‰, la solution alcoolique à 5 ‰.

En onguent 1 sur 10 vaseline.

Pour gargarismes, inhalations, pulvérisations sur les muqueuses. 1 ‰ en solution aqueuse.

L'acide phénique brut (50 ‰ $C_6H_5(OH)$) n'est employé que pour désinfecter les fosses d'aisance, les urinoirs, les chambres de malades etc.....

Phénate de soude.

Superflu.

Les divers *phénylsulfates* ou *sulfophénates* de K. Na. AlH_3 , Mg. Zn et surtout celui de quinine ont été beaucoup recommandés dans le traitement des maladies infectieuses générales à cause de leur pouvoir germicide et de leur non toxicité. Dose 1-5 gr.

Le phénylsulfate de Zn a en outre été recommandé comme excellent antiseptique externe, sur les plaies, en poudre avec d'autres produits inertes et en injections 1 % dans la blennorrhagie (Wood).

Trichlorophénol $C_6H_2Cl_3(OH)$.

Réalisé déjà en 1836, par Laurent, cristallisé en fines aiguilles, d'odeur piquante, difficilement soluble dans l'eau, facilement dans l'alcool, l'éther; produit des sels avec les bases.

Recommandé, comme antiseptique, par Dianin. Il serait peu caustique. On l'emploierait en solution à 5 % et aussi à l'état sec, notamment dans le *chancre mou*, la *diphthérie*.

Les sels ont les propriétés de l'acide. Il est recommandé encore en badigeonnages (5, 10 %) dans l'érysipèle (Jurinsky, Bragin). Koberst prétend que cet agent est trop peu mis à contribution.

Tribromophénol. $C_6H_2Br_3(OH)$.

Recommandé par F. Grimm comme antiseptique. Il est également difficilement soluble dans l'eau, a une odeur repoussante, est caustique et cause de la douleur sur les plaies et les muqueuses. Pour le reste usages du *Trichlorophénol*. Intérieurement, à dose de 0,10 à 0,50 ctgr. on l'a prescrit comme *désinfectant intestinal*, par-

cequ'il ne s'absorbe pas dans le milieu acide de l'estomac.

Aseptol ou acide sozolique $C_6 H_4 OH SO_3 H$.

Produit par Anneessens, notre compatriote, par l'action de l'acide sulfurique sur l'acide phénique à basse température. On obtient la variété *ortho*.

L'aseptol de nos pharmacies est une solution de cet acide à 33 $\frac{1}{5}$ %. Liquide rouge, sirupeux, à réaction et saveur acides, à odeur légère de phénol. Il a été recommandé comme antiseptique dans le traitement chirurgical. Ses avantages seraient d'être parfaitement soluble dans l'eau et de n'être ni caustique, ni toxique. Pour en avoir l'effet voulu, il faut des solutions de 5 à 10 % (Hueppe).

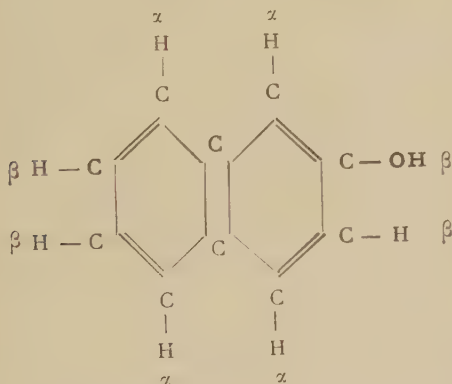
Les solutions dans l'alcool, l'huile, la glycérine sont sans effet (Hueppe).

A l'intérieur l'aseptol a été recommandé aux mêmes doses que l'acide salicylique contre les affections catarrhales de l'estomac et de l'intestin, à titre d'antifermentescible (B. Fischer).

Il aurait le désavantage de perdre son activité par la conservation, en se changeant en variété para, qui probablement, comme l'homologue de l'acide salicylique ou oxybenzoïque, n'a plus de vertus antifermentescibles.

Naphtol ou phénol naphtylique Hydronaphtol
 $C_{10} H_8 O.$

On a une variété α et β ou isonaphtol. Ce dernier seul, étant pur, est employé en thérapeutique. C'est la naphtaline où 1 H est remplacé par IOH



Propriétés physiques. Lamelles cristallines incolores, d'apparence soyeuse, ou poudre cristalline, d'une légère odeur phénolée, d'une saveur piquante, aromatique, fusible à $123^{\circ}C$ et bouillant à $286^{\circ}C$, soluble dans 100⁰ parties d'eau froide, 75 parties d'eau bouillante, facilement soluble dans l'alcool, l'éther, la benzine, le chloroforme et les liquides alcalins.

Le naphtol a les propriétés chimiques du phénol.

Action physiologique. Selon Willenz le naphthol est un poison musculaire et nerveux, à l'égal du phénol. Il pourrait déterminer des convulsions, auxquelles succèderaient l'inconscience et la paralysie des centres circulatoire, respiratoire et vaso-moteur, après une courte excitation préalable. La température baisserait aussi de plusieurs degrés. Il pourrait déterminer de l'hémoglobinurie et de l'albuminurie.

Cette action toxique a probablement été exagérée. (Kaposi, Bouchard.) Le naphthol d'ailleurs s'absorbe très-difficilement. Il s'absorbe cependant, même par la peau, et s'élimine par les urines en partie comme naphtyl-sulfate alcalin, en partie comme naphthol. Les urines prennent les mêmes caractères que dans l'intoxication phénolée. Un excellent moyen pour y découvrir le naphthol serait, selon Willenz, d'acidifier l'urine par HNO_3 et de chauffer; il se produirait une coloration jaune-rouge caractéristique. Le naphthol est irritant pour toutes les muqueuses et peut ainsi déterminer à forte dose des vomissements et de la diarrhée.

Il faut, d'après ce qui précède, qu'on mette dans l'emploi de cet agent une certaine prudence. Schoemaker cependant imputait cette toxicité à la présence dans le naphthol de S et d'acides du S. C'est qu'alors dans l'organisme se forment H_2S , du thiophénol et du thionaphthol. Dans le naphthol β pur n'existeraient pas ces produits

d'impureté et celui-ci serait sans action toxique.

Usages thérapeutiques. Le naphthol a surtout été utilisé et préconisé en dermatologie par Kaposi et Lassar.

Il y remplacerait avantageusement le goudron. Il devrait son utilité à son action parasiticide, légèrement irritante de la peau et même, dans l'application continue, à une action de mortification de l'épiderme; puis à son manque de couleur (tâches sur les habits) et d'odeur. Il serait le moins irritant en solution huileuse. (Kaposi.)

On l'a employé dans la *gale* (10 ‰), dans l'*eczéma squammeux* primaire et secondaire (1 ‰); dans le *prurigo* (5 ‰); le *psoriasis* (10, 15 ‰); la *séborrhée* et l'*acné*, la *transpiration fétide des mains et des pieds* (5 ‰); le *favus*, les *morpions*.

On l'a aussi recommandé, en chirurgie, à cause de ses propriétés antiseptiques. Un inconvénient à son emploi, c'est sa non solubilité dans l'eau.

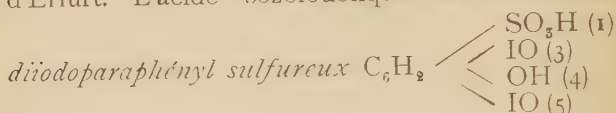
A cause de son peu d'absorption dans les premières voies, il a donné des résultats comme désinfectant intestinal, dans le *catarrhe gastrique*, les *diarrhées putrides* et la *fièvre typhoïde*. (Bouchard.)

Doses et modes d'administration. Semblables à ceux de la naphthaline.

Sozoïodol ou acide sozoïodolique et sels.

Ces préparations ont été introduites en théra-

peutique, en 1887, par la fabrique Trommsdorff, d'Erfurt. L'acide sozoïodolique est un acide



Caractères physiques. C'est un corps blanc cristallisé en aiguilles prismatiques, facilement soluble dans l'eau, l'alcool et la glycérine.

On en emploie surtout les sels de K et Na, et notamment ce dernier, quand on veut en obtenir un effet général.

Sozoïodol-Potassium.

Prismes incolores, difficilement solubles dans l'eau (50 P.). On l'emploie surtout comme poudre antiseptique, dessicante, par exemple dans l'eczéma, mélangé à 1-5 parties de talc de Vénise.

Sozoïodol-Sodium.

Facilement soluble dans l'eau (13-14 parties). Utilisé en solution comme antiseptique local et général.

On connaît encore les sels de NH_4 , Li, Hg, Mg, Zn, Pb, Ag, Al, mais ceux-ci n'ont pas encore été l'objet d'expériences suffisantes. Les sels de Zn et de Hg sont caustiques aux proportions de 1 sur 5.

Usages thérapeutiques des sels sozoïodoliques. Par leur teneur en Io, phénol et S, ils

sont recommandés comme de parfaits antiseptiques, notamment pour remplacer l'iodoforme. On les donne en solution aqueuse ou en poudre sèche avec du talc etc..., aussi en onguent, notamment dans les maladies parasitaires de la peau. (Lassar.) Leurs avantages sur l'iodoforme sont de n'être pas toxiques : ils passent sans altération par l'organisme (Langgaard) et d'être sans odeur. Ils ont été recommandés dans la *pratique rhinologique* et *laryngologique*. Bufalini n'en a pas eu d'effet par l'administration interne contre la *phtisie*.

Doses. Extérieurement : Solution de 5 %_o. Onguents 1 sur 5. Poudres 1-5 de corps inerte : talc, Bismuth.

Intérieurement : 0,15-0,20 ctgr.

Crésol, Crésylol, acide Crésylique ou phénol toluïque. $C_6H_4CH_3.OH$.

C'est un liquide semblable à la créosote, qui en renferme; mais il se trouve plus abondamment dans la houille. Il a été étudié tout récemment en France, par Delplanche, Egasse, Gautrelet. C'est un mélange d'ortho, méta et paracrésol. Ce liquide serait quatre fois moins toxique que l'acide phénique et bien plus antizymotique. Une solution à 2 %_o arrête pendant plusieurs semaines la fermentation lactique et ammoniacale de l'urine et stérilise les cultures des divers

microbes. Gautrelet recommande les sels de K et de Na comme moyens de désinfection énergiques. En thérapeutique cependant ils ne conviendraient pas à cause de leur action trop caustique.

Le crésol peu soluble dans l'eau, deviendrait beaucoup plus soluble en présence de l'acide sulfurique. C'est ainsi que par dissolution y renfermé, l'acide sulfurique augmente énormément les propriétés antiseptiques du phénol brut, au point d'en faire un agent même plus actif que l'acide phénique pur. Les *esters crésyls sulfuriques* seraient les plus forts désinfectants connus. Le *crésyl-sulfate ortho de Kahlbaum* empêcherait la reproduction et la vie du bacille du charbon à la dose de 1 sur 300. (Fränkel.)

Créoline.

Caractères physiques : Liquide noirâtre, huileux, à odeur de goudron, saveur aromatique brûlante, miscible à l'eau en toutes proportions, donnant une solution trouble laiteuse, soluble dans l'alcool, la glycérine etc.... Réaction neutre. D : 1066.

Caractères chimiques et physiologiques : On discute beaucoup sa nature chimique, parce que sa fabrication est un secret. C'est probablement le résidu de la fabrication de l'acide phénique par distillation de la houille, mélangé

d'un savon résineux et elle renfermerait du *pyrocrésol*, *paracrésol*, *Xylol*, *Phlorol*, *naphtaline*, *Leucotine*, *Anthracène*, *bases pyridiques* et *hydrocarbures aromatiques indifférents*. D'autres en font un mélange d'acide phénique et de savon résineux. Le principe actif, selon Delplanche, Egasse, serait le crésol ou acide crésylique $C_6H_4CH_3.OH$. que ces auteurs en ont isolé et expérimenté à part (V. C. D.).

En tout cas des épreuves faites de tout côté avec la créoline auraient démontré que c'est un excellent antiseptique, supérieur même à l'acide phénique, sur lequel il aurait les avantages suivants : 1° de n'être pas toxique. (Il faudrait cependant faire ici des réserves : Des cas d'empoisonnement, avec les caractères du carbolisme, auraient été observés par Rosin, Penzoldt, Engel. — Selon Von Behring un usage trop prolongé pourrait déterminer la néphrite, l'albuminure et l'amaigrissement.) 2° d'être un excellent antiseptique à 2, 3^o‰. Comme tel il a été recommandé en obstétrique et gynécologie par Kortum; en chirurgie par Neudorfer, Späth, Heinike, Engel etc... en rhinologie, otologie, pour inhalations respiratoires, gargarismes etc... 3) de ne pas provoquer de douleur dans les plaies. Bardeleben en a cependant quelquefois constaté le contraire. 4° d'exciter la granulation et de restreindre les sécrétions, 5° d'être hémostatique, 6° de n'être pas chère.

Ses désavantages en chirurgie seraient : d'obscurcir le champ opératoire; d'altérer les instruments et les mains.

On l'a encore recommandée pour l'usage interne, contre la *phtisie* (Neudörfer). Späth même à de fortes doses (9 gr.) n'aurait pas constaté de conséquences fâcheuses; contre les *diarrhées putrides*, la *dysentérie*, la *fièvre typhoïde*; les *oxyures* en lavement.

Doses et formes. Solution pour opérations chirurgicales gynécologiques etc. : 2, 3^o j. À l'intérieur 0,10 à 0,30 ctgr. Extérieurement en onguent 1-2 sur 30 gr. -- La créoline ne s'unit pas à la lanoline. Avec la molline, elle forme une excellente graisse antiseptique, saponifiable et à ce titre très-recommandée dans la pratique obstétricale par Doederlein. Gaze-ouate-savon.

B. — DIHYDROXYBENZOLS ET DIHYDROXYNAPHTALINE OU DIPHÉNOLS ET DINAPHTOLS.

Dihydroxybenzol ortho : pyrocatechine 1 : 2.

« méta : résorcine 1 : 3.

« para : hydroquinone 1 : 4.

Dihydroxynaphtaline ou dinaphtol

Nous mettons en tête la résorcine, comme le corps le plus important et le plus utilisé.

Résorcine ou métadiphénol ou métadihydroxybenzol $C_6H_4(OH)_2$ 1 : 3.

Elle a d'abord été obtenue par deux chi-

mistes Viennois : Hlassiwitz et Barth (1863) en traitant le galbanum par la potasse. Körner (1868) la réalisa par synthèse et ce fut J. Andeer surtout qui, en 1878, l'introduisit en thérapeutique.

Caractères physiques et chimiques. Elle se présente en cristaux blancs, lamelleux, solubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, insolubles de le CHCl_3 et le CS_2 . La solution se colore en violet par le $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$. Avec $\text{H}_2 \text{SO}_4$ et l'acide phtalique à chaud, on obtient la fluorescine, matière colorante verte magnifique (Thèses de Callias 1880 et de Péradon 1882). Elle a une odeur faible d'acide phénique, une saveur sucrée, résineuse. Elle coagule l'albumiune et la fibrine du sang, donc a une action hémostatique. C'est également un excellent antiferment et antiputride par action toxique sur les organismes inférieurs.

Action physiologique. Son action a beaucoup de similitude avec celle de l'acide phénique.

Localement elle a une action irritante, quand la dose dépasse 5 %, caustique même à fortes doses. Son action irritante est manifeste sur les diverses muqueuses. Chez la grenouille, elle s'absorbe par toutes les voies, mais chez l'homme la peau intacte lui oppose une barrière à l'absorption.

Après absorption, *chez la grenouille*, la résorcine, comme l'acide phénique, produit de

la stupeur, du collapsus, des spasmes cloniques et de la dyspnée.

Chez les animaux à sang chaud, par de petites doses (0,20 % du poids de l'animal), on n'observe rien. A 0,30 % on a du frissonnement, un tremblement général, de la contraction fibrillaire des muscles, des convulsions cloniques, une diminution lente de la sensibilité. La mort arrive par une dose de 0,90 % en 30 minutes.

La respiration est d'abord accélérée, puis paralysée.

Le cœur présente une accélération, qui persiste jusqu'à la mort. La pression artérielle est augmentée.

Quant au système nerveux, la résorcine porte d'abord son action excitante sur la partie inférieure de la moëlle épinière, d'où convulsions. Cette action est directe et ne se fait pas par l'intermédiaire du sang, qui ne se présenterait nullement altéré. A de fortes doses le système nerveux central subit à son tour l'influence d'abord excitante, puis dépressive.

Chez l'homme, de fortes doses, 2 grammes et davantage, déterminent de l'ivresse, des bourdonnements d'oreille, des symptômes d'intoxication analogues à ceux déterminés par l'alcool, puis des convulsions et du collapsus. Selon Von Anrep et Weyl elle exercerait sur le sang une action réductrice, transformerait l'hémoglobine en méthémoglobine mais à un degré moindre cependant que les autres diphénols.

Le cœur est ralenti, la circulation périphérique troublée.

La respiration est ralentie.

La température, notamment en cas de fièvre, s'abaisse rapidement même de 2, 3 degrés pendant une à quatre heures, puis remonte en déterminant des frissons, des sueurs profuses et même de l'hyperpyrèse.

La digestion n'est que peu ou point troublée par des doses moyennes. De fortes doses donnent la gastro-entérite.

Que devient la résorcine dans le sang et comment s'élimine-t-elle? Une partie se transforme en phényl- et diphénylsulfates; une autre partie s'oxyde en matières colorantes. L'urine prend souvent, exposée à l'air, sous l'influence de ces matières colorantes, une teinte brun-noirâtre. Enfin une certaine partie passe comme telle. Cette partie libre peut y être démontrée par un mélange de Zn Cl_2 , IO et AZH_3 . Sous cette influence l'urine prend une coloration bleue, que ne détermine ni la pyrocatechine ni l'hydroquinone. Les autres dérivés s'y laissent démontrer par $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$ (coloration violette) à moins que les urines ne soient trop colorées en noir, ammoniacales ou albumineuses.

Usages thérapeutiques et doses. On en a utilisé l'action antiseptique et antithermique.

Dans le premier but, elle a trouvé son utilité dans les *affections chroniques des voies*

urinaires, de l'urèthre et de la vessie, surtout en injections; dans les *maladies de l'estomac* (lavage 1/200). Ce serait même, pris à l'intérieur, un excellent antiémétrique dans les vomissements d'origine diverse (Andeer). On la prescrit encore dans le *choléra infantile* (Soltmann) 10,30 ctgr.; dans le *catarrhe aigu et chronique de l'intestin* (Righi); dans la *diphthérie pharyngée* 1/15 (Andeer) et la *coqueluche* en badigeonnages pharyngo-laryngés, 1/100 (Moncorvo).

En chirurgie, gynécologie, rhinologie, otologie, etc., on l'a également appliquée de diverses façons.

Mais c'est en syphilo-dermatologie que son usage s'est répandu surtout, comme topique sur les chancres, anthrax, diverses maladies de la peau, notamment chroniques et parasitaires. On lui aurait même reconnu une action contre le kéloïde et l'épithélioma (50 %). Unna la compte, comme le goudron, l'acide pyrogallique, la chrysarobine, l'anthrarobine, l'ichtyol, le soufre, parmi les corps réducteurs qui enlèvent de l'oxygène aux parties cutanées sous-jacentes à leur endroit d'application.

On doit faire remarquer qu'une dose forte ou un usage prolongé de résorcine peuvent déterminer des tâches à la peau. On les enlève avec le suc de citron.

Dans le second but (comme antipyrétique), elle a trouvé son indication dans la fièvre typhoïde,

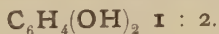
la tuberculose aiguë, le rhumatisme articulaire aigu, la fièvre intermittente, l'écrysipèle ; mais, dans toutes ces maladies son action peu durable et accompagnée de phénomènes secondaires nuisibles la rend inférieure à bien d'autres antithermiques.

Intérieurement on donne 20, 30 ctgr. à la fois en poudre, cachets, capsules ou en potion étendue. Comme antipyrétique on donne 2, 3 gr. à la fois (Lœbisch). Andeer ose aller jusqu'à 3 à 6 gr. pro die.

En injection hypodermique 5, 20 %.

Extérieurement en solutions 2 % — en onguent, 10, 20, 30, même 50 %, ou glycérolés 1/15. —

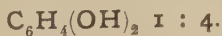
Pyrocatechine. Orthodihydroxybenzol,



Cristaux en écailles solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther. Ce serait au point de vue antiseptique, antipyrétique et toxique l'agent le plus actif parmi les trois diphénols (Brieger). Elle n'a pas été utilisée jusqu'ici en thérapeutique.

Dose antipyrétique : 0,10 ctgr.

Hydroquinone. Paradihydroxybenzol



Caractères physiques et chimiques. Cristaux d'une saveur douceâtre, difficilement solubles

dans l'eau froide, facilement solubles dans l'eau chaude, l'alcool, l'éther. Les solutions aqueuses brunissent à l'air par oxydation de l'hydroquinone. C'est, comme nous l'avons vu, la cause de la coloration des urines dans l'intoxication phéniquée, qui renferment de l'hydroquinone libre ou sous forme de sel sulfurique. L'élimination de l'hydroquinone par les urines est complète en 12-24 heures. Elles sont d'un bleu-verdâtre avant de passer au noir-brun par oxydation à l'air. Selon Silvestrini et Picchini, la coloration verte tiendrait à un produit d'oxydation intermédiaire entre l'hydroquinone $C_6H_6O_2$ et la quinone $C_6H_4O_2$ et qui serait le *chinhydron* $C_{12}H_{10}O_4$.

Quant à l'action physiologique de l'hydroquinone, au point de vue qualitatif, on peut dire qu'elle est identique à celle de la résorcine; tout-au-plus, selon Brieger, existerait-il une différence dans leurs effets réciproques sur le cœur, sur lequel l'hydroquinone aurait une action plus dépressive, en attaquant le système musculaire et ganglionnaire, et déterminerait ainsi plus facilement le collapsus. Seifert cependant n'admet pas l'opinion de Brieger et aurait même vu une augmentation de la tension vasculaire en même temps que le ralentissement du pouls et la disparition du dicrotisme. La faiblesse du cœur, selon lui, serait loin d'être une contre-indication.

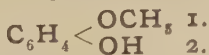
Comme antipyrétique elle aurait aussi les inconvénients signalés à l'adresse de la résorcine.

Au point de vue quantitatif, la dose utile tiendrait le milieu entre celle de la pyrocatechine et celle de la résorcine. Elle serait à peu près deux fois si active que cette dernière.

Elle s'adapterait surtout bien aux injections sous-cutanées à cause de sa non-causticité et serait ainsi 5 fois plus active qu'administrée par la bouche (Brieger). Pour le même motif, on l'a recommandée comme antiseptique des muqueuses, notamment conjonctivale et uréthrale.

Doses. A l'intérieur 0,60 à 0,80 ctgr.; en injection sous-cutanée solution fraîche de 20 %; comme antiseptique en solution 1. 3. 5 %.

Gaïacol ou Pyrocatechine méthylée



Ce corps est renfermé en proportion variable (60 à 90 %) dans la créosote de hêtre, à côté du créosol $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3 < \begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{OH} \end{matrix}$ et du crésol ou acide crésylique $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{OH}$.

Recommandé par Sahli, pour remplacer la créosote dans le traitement de la phtisie.

Caractères physiques et chimiques. C'est un liquide, incolore, réfringent, à odeur aromatique agréable, difficilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et l'éther. La solution alcoolique donne avec le Fe_2Cl_6 une coloration

bleue, devenant vert-éméraude par un excès de Fe_2Cl_6 . Il forme avec les alcalis des savons résineux ou sels monométalliques, qui sont des composés instables.

Le gaiacol médicinal doit être pur. Celui du commerce ne renferme que 35 % de gaiacol à côté de beaucoup de phénol. B. Fischer recommande la marque Hartmann et Hauers. Pour empêcher la résinification, il faut le conserver à l'abri de la lumière.

Action et usages. C'est un antiseptique énergique, qui a aussi des propriétés antipyrétiques, surtout quand il est injecté sous la peau (Meissen). Il détermine des sueurs profuses, des frissons quand la température se relève, mais jamais de collapsus. Il n'a pas d'influence, de même que les autres antipyrétiques, sur la marche des maladies. Il posséderait une action toxique plus forte contre le bacille de Koch que la créosote. Il tuerait ce dernier en solution de 1 sur 2000 (Guttmann) et détruirait même sa vitalité, et empêcherait sa prolifération à 1 sur 4000. On en a constaté de bons effets dans la tuberculose pulmonaire, et dans ces derniers temps Guttmann a recommandé même un traitement intensif de la tuberculose par le gaiacol. Il administre jusque 1 gr. par jour tantôt par la bouche pendant 15 jours, puis pendant le même temps par le rectum. En même temps il fait faire le soir, avant de se coucher, sur

toute la poitrine, des frictions avec 20 gr. de créosote sur 200 huile de foie de morue et pendant le jour des inhalations de créosote par l'introduction dans les narines de tubes en caoutchouc renfermant un papier-filtre, trempé de quelques gouttes de créosote.

Le gaïacol n'aurait pas d'influence funeste sur la digestion, à moins que les doses ne soient trop fortes. On pourrait dans ce cas constater des vomissements ou de la diarrhée.

Schetelig vient d'éprouver son action sur la tuberculose en injection sous-cutanée de 1/2 à 1 gr. par jour et prétend être arrivé à d'heureux résultats.

Doses et formes. 0,20 ctgr. à 1 gr. à l'intérieur ou par le rectum. Par la bouche on l'administre l'été dans du vin, en hiver dans l'huile de foie de morue. Encore en capsules de 0,10 ctgr.

En injection sous-cutanée 0,50 ctgr. à 1 gr. pur ou mélangé à de la glycérine.

Créosote de hêtre.

Liquide incolore, jaunissant à l'air, à odeur pénétrante, peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther. C'est un mélange de gaïacol, de créosol et de crésol.

La *créosote du goudron de pin* renferme du gaïacol, du créosol, du crésol et du phénol.

On n'emploie généralement en thérapeutique que le premier.

Action physiologique. Elle est à peu près la même que celle de l'acide phénique, à part l'intensité, qui est moindre. Localement la créosote est donc antiputride, plus ou moins caustique et puis anesthésique. Son action générale ne diffère de celle de l'acide phénique, que par deux points : 1° La créosote a plutôt une action paralysante primitive que convulsivante sur le système nerveux; 2° elle augmenterait la coagulabilité du sang selon Nothnagel et Rossbach, Bernatzik et Vogl, ce que n'admet pas Lauder Brunton.

Elle a, à doses médicamenteuses, une action favorable sur la digestion et est un antiseptique du tractus intestinal.

Usages thérapeutiques. On l'a prescrite contre les *vomissements*, la *diarrhée*, la *blennorrhée chronique* (en injection); le *diabète* et surtout dans ces derniers temps, sous diverses formes contre les *catarrhes bronchiques chroniques*. Contre la *tuberculose pulmonaire* (Bouchard et Gimbert, Frœntzel, Sommerbrodt, Verstraeten); encore comme *anesthésique dentaire*, comme *antiseptique chirurgical*.

Doses : A l'intérieur 20, 30 gouttes par jour en mélange avec teintures, dans l'eau sucrée, le lait; dans l'huile de foie de morue; en capsules.

Extérieurement, son usage est généralement abandonné : Mêmes doses que l'acide phénique.

**Acide pyroligneux. Vinaigre pyroligneux.
Vinaigre de bois.**

Il en existe une variété brute et une variété rectifiée. La dernière seule a été employée en thérapeutique. C'est un liquide incolore ou jaunâtre, d'odeur et de saveur acide aromatique. Il contient du vinaigre de bois (5-7 %), certains autres acides gras, de l'alcool méthylique, de la pyro-catéchine, du toluol, xylol, naphthaline etc., et surtout encore de la créosote. L'acide pyroligneux résulte, à côté du goudron de la distillation sèche du bois. C'est un antiputride, antiseptique, styptique. Pris à l'intérieur à fortes doses, il est toxique et produit des coliques, des vomissements, de l'agitation, de l'anxiété, des frissons et même des convulsions.

Usages et doses. Son usage interne est abandonné. On en donnait antérieurement 0.30 ctgr. à 1 gr. dans le catarrhe gastrique, l'hydropisie, la tuberculose. Extérieurement à dose de 5 %, on l'utilise encore, pour remplacer l'acide phénique, en chirurgie et gynécologie, pour des lavages vaginaux et intra-utérins.

Goudron végétal. Poix liquide.

Il provient de la distillation sèche du bois de hêtre et de divers conifères et renferme de la créosote, du phénol, toluol, xylol, acide acétique et des produits résineux. C'est un liquide

épais, huileux, brun noir, mi-transparent, plus dense que l'eau, à odeur aromatique de créosote, de saveur amère et brûlante peu soluble dans l'eau, mis facilement dans l'alcool, l'éther et les huiles.

Action physiologique et usages : L'action est analogue à celle de ses éléments constituants; mais cette action est variable et inconstante à cause de l'inconstance de la teneur en produits actifs. C'est pourquoi on ne l'emploie presque plus aujourd'hui pour *l'usage interne*. L'engouement en faveur de ce produit dans les affections pulmonaires, bronchiques et urinaires ne s'est pas maintenu et ne se légitime plus aujourd'hui qu'on possède des produits plus rationnels et plus sûrs.

Extérieurement le goudron est actuellement encore utilisé dans plusieurs affections de la peau. C'est un irritant cutané et ses avantages sur la peau atteinte de dermatite consisteraient en ce qu'il conjure la congestion et l'inflammation chronique en combattant la parésie vasculaire et produisant la contraction des vaisseaux dilatés; ensuite en ce qu'il produit la mort des cellules superficielles malades du chorion muqueux et détruit les organismes végétaux ou animaux logés dans les follicules (Kaposi). Il est surtout utile dans l'*eczéma* à sa seconde période, dans le *psoriasis* et le *prurigo* de cause externe, il est moins utile dans le *favus*, l'*impétigo*, le *rupia*, l'*ichtyose* (Kaposi).

Il faut noter que le goudron s'absorbe par la peau et qu'appliqué sur de trop larges surfaces, il peut donner lieu à des symptômes d'intoxication phénolée et à de l'albuminurie.

On l'a encore recommandé en inhalations dans la *broncho-blennorrhée* et la *tuberculose pulmonaire*. Son effet y est nul (Nothnagel et Rossbach).

Le goudron a eu un moment de vogue dans la pratique chirurgicale, comme liquide de pansement, mais est entièrement délaissé à ce moment.

Doses. A l'intérieur 0,30 ctgr. à 1 gr. surtout en capsules. Eau de goudron, 2 à 5 cuillerées à bouche par jour.

Extérieurement en onguents, glycérolé 1 à 4 gr. sur 10. Savon (Unna).

Goudron de houille.

Il a à peu près la même composition que le goudron végétal. Il est superflu en thérapeutique comme tel, mais on en retire une masse de produits aromatiques importants, comme nous avons déjà vu et comme nous le verrons encore.

Huile de cade.

Provient de la distillation sèche du bois de genévrier. C'est l'huile de genévrier empyreumatique. C'est un liquide huileux, épais, jaune,

devenant brun-foncé par la conservation. L'odeur de l'huile de cade est plus agréable que celle du goudron, elle se sèche plus vite et adhère mieux à la peau. Sa composition est celle du goudron de conifères. Elle serait cependant moins irritante et conviendrait pour la peau des enfants.

Mêmes usages que le goudron.

Huile de Bouleau empyreumatique.

A aussi les mêmes usages que le goudron.

Essence de goudron. Oleum picis liquidæ.

Elle provient de la distillation du goudron végétal.

Liquide incolore, devenant rapidement rouge-brun, à odeur et saveur de goudron, à réaction acide, très-soluble dans l'alcool. C'est le goudron moins les résines.

Usages : employée à l'extérieur en dissolution dans l'eau ou l'alcool, dans le traitement des affections de la peau (Lauder Brunton).

Dihydroxynaphtaline ou dinaphtol $C_{10}H_6$ $\begin{smallmatrix} OH \\ < \\ OH \end{smallmatrix}$.

Il doit exister de ce corps plusieurs variétés chimiques : variétés ortho-, méta- et para, correspondant aux mêmes composés hydroxybenzolés.

Mais on n'a pas jusqu'ici réalisé ces variétés

ni distingué leurs caractères particuliers. L'épine a fait des expériences avec un corps répondant à cette formule et qu'il appelle lui *dioxynaphthaline*. Elle provoquerait la méthémoglobinurie, des crampes épileptiformes. Elle serait peu antiseptique, peu soluble, peu absorbable, passerait dans l'intestin en grande partie, n'irriterait ni estomac, ni reins, ni peau. Les urines sous son influence deviendraient brunes. Elle n'a pas d'action antipyrétique mais, à faible dose, serait un agent excitant du système nerveux et conviendrait dans l'asthénie. Au contraire à fortes doses elle posséderait sur le système nerveux une action paralysante.

C. — TRIHYDROXYBENZOL. -- TRIPHÉNOL OU PYROGALLOL OU ENCORE ACIDE PYROGALLIQUE.



Le pyrogallol n'a que peu de réaction acide, se présente en cristaux légers, incolores, brillants, d'une saveur amère, solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Action physiologique : C'est un antiseptique faible. Il est avide d'oxygène et a une action fortement réductrice, notamment en présence des alcalis. Il s'oxyde en formant CO , CO_2 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ et des précipités bruns, amorphes, dont la nature chimique n'est pas encore fixée.

C'est ainsi que souvent il provoque la colo-

ration brune des liquides de l'économie et de certaines muqueuses. Les urines aussi, sous son influence prennent une coloration brune-noire.

Par son action réductrice sur l'hémoglobine et la précipitation dans le sang de ces produits brunâtres on s'expliquera aisément son action fâcheuse, même toxique. On comprend la production de la cyanose et du collapsus, des phénomènes graves nerveux, de l'abaissement de température, des embolies capillaires, des altérations rénales et de l'hémoglobinurie, enfin de l'asphyxie et même de la mort subite. Quelquefois aussi on a vu survenir de la diarrhée et des vomissements, l'augmentation de l'excitabilité réflexe et des convulsions.

Tout l'acide pyrogallique cependant ne se décompose pas dans le sang et c'est ainsi que Claude Bernard en a découvert dans les urines à l'état libre (Nothnagel et Rossbach). Selon Baumann et Herter une 3^{me} partie passerait comme ester sulfurique, correspondant aux dérivés analogues du phénol.

C'est aussi par l'action réductrice du pyrogallol qu'on explique son action sur les proliférations cutanées psoriasiques (Binz). Cette action est la même que celle de la chrysarobine, avec cet avantage que l'acide pyrogallique n'irrite pas tant la peau.

Usages thérapeutiques : Le pyrogallol a été peu utilisé à l'intérieur. On l'a cependant essayé

comme antihémorrhagique (Lauder Brunton, Vesey). Extérieurement on l'emploie en solution ou en onguent 5, 10, 20 % dans le *psoriasis*, les *affections lueuses*, l'*épithélioma*, le *favus* (solution alcoolique de 1 %).

On aurait ici en vue non seulement des vertus antiseptiques mais son action irritante tonique sur la peau : qualités analogues à celles du goudron, utilisé dans le même but. On le suspend souvent dans le collodion ou la traumaticine. L'acide pyrogallique sert aussi à noircir les poils.

Antidotes : injections d'éther, inhalation d'O, sulfate de soude.

III. Dérivés AZH_2 et AZO_2 des hydrocarbures aromatiques.

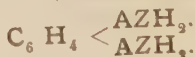
§ A. — Phénylamine ou Aniline C_6H_5 (AZH_2).

Base formant divers sels et de nombreux dérivés de substitution, que nous rencontrerons plus loin parmi les antipyrétiques les plus actifs.

C'est un liquide incolore, fortement basique, d'odeur faible, légèrement soluble dans l'eau, miscible en toutes proportions à l'alcool. Il possède une action très toxique sur le système nerveux central et le sang. Il n'est pas employé en médecine, mais sert à la fabrication de beaucoup de couleurs, qui, elles, sont dépourvues

de toxicité, à condition d'être exemptes d'impuretés. En traitant l'aniline par l'acide arsénique on obtient la rosaniline, qui est le point de départ de nombreuses matières colorantes. Ce sont ces couleurs, qui trouvent leur application journalière dans la technique microscopique, comme colorants des tissus et des microorganismes. Ce sont le *vert malachite*, la *fuchsine*, le *violet d'Hoffmann*, le *violet de méthyle*, le *violet de phényle*, la *coralline*, l'*éosine*, le *rose Bengale*, l'*orange de méthyle*, la *Vésuvine*, la *tropéoline*, le *rouge écarlate*, le *rouge Congo*, l'*induline* et enfin le *bleu de méthyle*. Penzoldt, d'Erlangen, éprouva récemment les effets antiseptiques et toxiques de ces diverses matières et constata que toutes ont des propriétés fortement antiseptiques; quelques unes seulement sont toxiques (bien entendu à l'état de pureté). Des essais contre la *diphthérie*, faits par l'auteur, furent cependant infructueux. Malgré cela Penzoldt recommande de faire des essais ultérieurs.

Diphénylamine. (*Variété méta et para*)



Corps également très-toxique (Dubois et Vignou) à raison déjà de 0,1 par kilogr. d'animal. Il provoque de la salivation, du ténésme, de la diarrhée. La respiration s'accélère et

devient laborieuse. La diurèse augmente. Une partie s'oxyde dans le sang et donne lieu à des produits bruns, que l'on rencontre dans certains points du corps pendant la vie et après la mort. Une autre partie passe sans altération dans la salive, le mucus nasal, les urines.

La variété méta produit en outre de l'irritation de la muqueuse respiratoire et du coma.

La variété para produit de l'exophtalmie. du chémosis, de l'infiltration du tissu périorbitaire et la déposition de pigment brun dans les glandes lacrymales.

Les *diverses amines* correspondant au toluène (toluidines) et à la naphthaline sont \pm toxiques et non utilisées en thérapeutique.

Ayant constaté l'importance de l'hydrogénation des bases chinolique et pyridique au point de vue de leur action sur l'organisme, Bamberger et Müller réalisèrent certains produits hydrogénés des naphtylamine. Ces corps furent éprouvés au point de vue de leur action pharmacodynamique. Ce sont :

- la β tétrahydronaphtylamine
- la β tétrahydronaphtylamine monoéthylique
- la Dihydrométhyl β naphtylamine
- la α tétrahydronaphtylamine
- la α tétrahydronaphtyldiamine.

Ces divers corps montrèrent des propriétés à peu près identiques, mais le premier se montra le plus actif et le plus caractéristique dans son action.

La β *tétrahydronaphtylamine* est une base très énergique. On utilisa son *chlorhydrate* : poudre cristalline d'un blanc jaunâtre, neutre, d'odeur aromatique. Les principaux phénomènes observés *sur divers animaux* furent de l'excitation des centres psychiques, de la paralysie motrice, quelquefois précédée de convulsions. Cette paralysie est d'abord périphérique, devient ensuite centrale. En même temps on constate une augmentation de température allant jusqu'à 44° et produite (expériences calorimétriques avec l'appareil de Richet) par une augmentation de production de calorique en même temps qu'une diminution de perte; de la sensibilité obtuse; l'abolition de l'excitabilité électrique des muscles et nerfs; de la dilatation pupillaire ou mydriase, sans paralysie accommodative, en même temps que la contraction des vaisseaux de l'oreille. Ces deux effets tiennent à une même cause, l'excitation périphérique des branches du sympathique cervical et centralement du noyau cilio-spinal; enfin l'on constata la paralysie du cœur et de la respiration.

Chez l'homme des doses de 0,075 à 0,1 gr. (en injection sous-cutanée ou par l'estomac) produisent de la somnolence, du vertige, de la cépha-

lalgie, des palpitations cardiaques et une certaine anxiété, quelquefois de la mydriase.

Par l'application périphérique sur la cornée d'une solution de $\frac{1}{2}$ — 1 $\frac{1}{2}$ ‰ on produit une sensation de brûlure, puis la mydriase commence après 10, 20 minutes et augmente jusqu'à devenir aussi forte que par $\frac{1}{2}$ — 1 ‰ de homatropine. La réaction pupillaire à la lumière et l'accommodation sont conservées.

Par 0,15 à 0,25 ctgr. on a des vomissements, de la céphalalgie, du vertige, de la dyspnée, du hoquet; on ne constata jamais d'augmentation de température.

Nitrobenzine $C_6 H_5 (AZO_2)$.

Liquide jaune clair à odeur d'amandes amères. Elle a également une action fortement toxique sur le système nerveux central et n'est pour cela pas utilisée. Il en est de même du *nitrotoluol*, du *nitronaphtol*; de la *dinitrobenzine*, du *dinitrocrésol* ou *safran surrogat*, matière colorante employée pour colorer certains aliments et du *dinitronaphtol*, également matière colorante. Ces produits provoqueraient un empoisonnement analogue à celui de l'acide phénique.

Trinitrobenzol. Acide picrique $C_6 H_3 (NO_2)_3$.

Poudre jaune, cristalline, se comportant vis-à-vis des métaux comme un acide énergique,

d'une saveur très-amère; faiblement soluble dans l'eau. Chauffé brusquement, il détone avec violence (Nothnagel et Rossbach).

Action physiologique. C'est un poison énergétique pour les animaux inférieurs et les vers intestinaux. Chez les animaux supérieurs, il colore en jaune la peau et les organes, provoque des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'amaigrissement, une altération des globules du sang.

Usages thérapeutiques. Quasi-nuls. Recommandé extérieurement (sol. $\frac{1,50 \text{ gr.}}{200 \text{ eau}}$) en badigeonnage contre l'érysipèle de la face (Calville).

Picronitrate de K. Amer inutile (Nothnagel et Rossbach).

§ B. — Dérivés de l'aniline et autres bases organiques : Chinoline, pyridine.

α. Série anilique proprement dite { acétanilide
méthylacétanilide
paraoxyéthylacétanilide
paraoxyméthylacétanilide

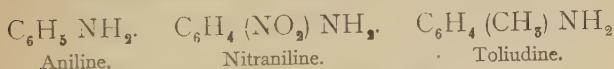
β. Série phénylhydrazique { antipyrine
hydracétine
anbithermine

γ. Série quinolique { quinoline
thalline
kairine
kairoline

δ. Série pyridique : pyridine et dérivés méthyliques.

α. — DÉRIVÉS DE L'ANILINE.

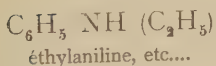
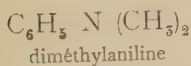
Acétanilide ou antifebrine. L'antifebrine dérive donc de l'aniline ou amidobenzine $C_6H_5(NH_2)$, un produit-mère de plusieurs substances organiques et notamment de plusieurs matières colorantes. Les atomes H du noyau benzine peuvent être remplacés par bien des radicaux et former ainsi une masse de dérivés.



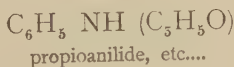
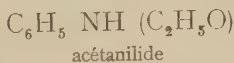
Les 2H de NH_2 sont également aisément remplaçables par des radicaux alcooliques ou des radicaux d'acides organiques. C'est ce qu'on appelle les *anilides alcooliques et acides*.

Voici quelques exemples :

Anilides alcooliques.



Anilides acides.



Citons encore le **Benzanilide**, la **salicylanilide**.

L'*acétanilide* se présente en cristaux lamelleux, sans couleur et sans odeur, d'apparence soyeuse, onctueux au toucher. La saveur est légèrement brûlante. Elle n'est presque pas soluble dans l'eau froide, un peu plus dans l'eau

bouillante (1 p. sur 18 p.), soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme; de réaction neutre.

Action physiologique : Son action est avant tout *antipyrétique*. Elle abaisse sensiblement la température déjà une heure après son administration. Cette température devient le plus basse après 2 à 4 heures, mais l'abaissement se prolonge pendant 6 à 10 heures.

On observe en même temps du ralentissement cardiaque et quelquefois comme phénomènes accessoires de l'érythème, des sueurs, de la cyanose de la face et des extrémités, des frissons mais rarement à moins d'une réascension de la température, ce qu'on peut conjurer en continuant l'administration du remède à doses légères.

A côté de ces désavantages, Cahn et Hepp citent comme avantages : 1) que l'antifébrine agit à doses bien plus faibles que l'antipyrine, 2) qu'elle est bien supportée par les voies digestives et urinaires, 3) qu'elle est d'un prix relativement peu élevé, 4) qu'elle n'est véritablement toxique qu'à très fortes doses (10, 12 gr.). — De petites doses (1 1/2 à 2 gr.) peuvent même pendant des mois se continuer sans inconvénient (Dujardin-Beaumetz).

Quels sont les phénomènes véritablement toxiques? Ce sont (expér. sur animaux) une difficulté de se tenir debout et de marcher, un froid central et périphérique, l'insensibilité et le

collapsus. C'est dans ce dernier qu'arrive la mort.

L'abaissement de température s'obtient le mieux chez les animaux fébricitants et est peu marqué chez les individus normaux. Chez l'homme on a reconnu son utilité dans la *fièvre typhoïde*, le *rhumatisme articulaire aigu*, la *tuberculose* et les *exanthèmes aigus*. Elle s'est montrée infidèle dans la *malaria*.

Il faut noter, que, comme pour les autres médicaments aromatiques, dépourvus de spécificité sur les maladies bactériennes, son action est simplement antipyrétique et n'exerce aucune influence manifeste sur la marche et la durée du processus maladif.

On a quelquefois vu son action se prolonger pendant 2, 3 jours au delà du jour de son administration.

Que devient l'acétanilide dans le sang et comment s'élimine-t-elle? Une partie y circule comme telle (Cahn et Hepp). Une autre partie s'oxyde en paraamidophénol ou en acétoparaamidophénol, qui en se combinant au résidu halogénique sulfurique deviennent esters sulfuriques. L'hématoglobine des globules rouges s'altère, sans que l'on constate une altération de forme du globule et se transforme en méthémoglobine. Le foie utilise une partie de ce pigment altéré et dans l'urine on le retrouve sous forme d'urobiline. Le sang donne au spectroscope une raie d'absorp-

tion entre C et D. La fibrine, loin d'être augmentée, y est diminuée. L'urine donne la réaction du paraamidophénol et au moyen de l'éther on peut en retirer des cristaux d'antifébrine. Cette urine présente une coloration verte de mousse, tenant le milieu entre l'urine bilieuse et l'urine phéniquée.

Sur le *système nerveux*, à doses moyennes, l'antifébrine a une action calmante, provoque de la somnolence, une légère céphalalgie quelquefois et par une dilatation vaso-motrice périphérique la cyanose de la face et des extrémités. Ce phénomène, qui n'est pas à proprement parler toxique, disparaît aussitôt après cessation de la médication.

Les douleurs névralgiques et même les douleurs inflammatoires et par compression cessent sous son influence. Chez les animaux, à fortes doses, on constate une grande faiblesse musculaire, une anesthésie moins sensible et quelquefois de légères convulsions et des tremblements. C'est le contraire de l'aniline, qui ouvre la scène toxique par des convulsions. Les réflexes médullaires sont diminués ou abolis; le centre respiratoire se paralyse.

Quant aux *sécrétions*, Lépine a constaté de la sialorrhée chez le chien, de l'augmentation de la transpiration cutanée. Les urines n'augmenteraient pas par action de l'antifébrine mais comme phénomène critique, dépendant de l'abaissement de température (Lépine). La *nutrition*

organique souffre peu. Les oxydations ne sont pas sensiblement modifiées. Toutefois un usage prolongé peut amener la dégénérescence graisseuse du cœur, du foie et des reins.

L'antifébrine aurait des propriétés antiseptiques énergiques.

Usages thérapeutiques. Son action antiseptique n'a pas été utilisée. On l'emploie

1) comme *antipyrétique* dans les maladies aiguës citées : Lépine la regarde comme un médicament nervin et c'est par action nerveuse que se développerait l'effet antipyrétique.

2) comme *antidououreux* : névralgies, migraine, douleurs des tabétiques (action spécifique), la céphalalgie, les douleurs ostéocopes.

3) comme *antinévrosique* pour diminuer l'excitabilité reflexe des centres nerveux : épilepsie chorée, coqueluche.

4) comme *antirhumatismal* dans le rhumatisme articulaire aigu (action antipyrétique et analgésique) et contre les autres affections rhumatismales.

Doses. A l'intérieur on donne par jour un maximum de 2 grammes. Il est bon de tâter la susceptibilité du patient. Il faut de la prudence chez les adultes affaiblis et chez les jeunes enfants.

N. B. Les homologues et analogues de l'antifébrine, les *dérivés acétyles de la toluidine et de la naphtylamine*, de même que la *Benzanilide*

et la *Salicylanilide* n'ont pas les propriétés de l'antifébrine et sont ou inactifs ou toxiques.

L'*asepsine* ou *antiscpsine* (Parabromoacétanilide) a été recommandée comme antiseptique externe.

La *Benzanilide* a été recommandée par Cahn comme un antipyrétique moins dangereux chez les enfants que l'antifébrine.

Dose : 0,10 ctgr. à 0,60 ctgr. selon l'âge de l'enfant. Pour l'adulte on donne même 3 grammes en une fois.

Exalgine. Méthylacétanilide $C_6 H_5 N (CH_3) CH_3 CO.$

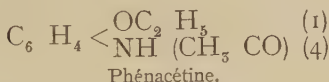
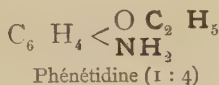
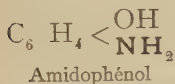
Recommandée en 1889, comme un excellent antinévralgique par Bardet et Dujardin-Beaumetz.

Elle a les propriétés antipyrétiques et antiseptiques de l'antifébrine et n'aurait pas ses désavantages. Elle ne produit pas de cyanose mais tout au plus un léger érythème. Elle diminue l'excrétion urinaire et la quantité de sucre y renfermé chez les diabétiques.

Elle se présente en aiguilles incolores, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool.

A dose de 0,80 ctgr. à 1,50 gr., elle a une véritable utilité dans les *névralgies essentielles*, dans le *diabète*?

Phénacétine $C_6H_4 < \begin{smallmatrix} OC_2H_5 \\ NH \end{smallmatrix} (CH_3CO)$ ou Acéto-
phénétidine ou Paraoxyéthylacétanilide.
(La phénétidine est l'éthyl-éther de l'ami-
dophénol),



Recommandée en 1887 par Kast et Hinsberg. C'est l'acétanilide où un atome H (para) a été remplacé par le radical oxyéthylque C_2H_5O .

Poudre blanche, cristalline, presque sans odeur et sans saveur, de réaction neutre, très-difficilement soluble dans l'eau (1500 p.)

Action physiologique. Selon Kast et Hinsberg ce serait un antipyrétique fidèle. Chez des fiévreux, 0,30 à 0,40 ctgr. abaisseraient la température de 2 degrés pendant 6, 8 heures. L'ascension se fait lentement sans frisson. On n'observerait pas tant qu'avec l'antifébrine les autres phénomènes secondaires nuisibles : érythèmes, sueurs, collapsus (Kobler). L'influence sur le sang et la manière de s'y comporter sont à peu près les mêmes que pour l'antifébrine. A doses fortes les mêmes phénomènes paralytiques du système nerveux se feraient

également jour (Mahnert). L'influence sur le cœur est à peu près nulle. C'est un excellent antinévralgique, surtout utile dans l'hémicrânie, contre les *douleurs lancinantes des tabétiques*, le *rhumatisme articulaire*, les *douleurs hystériques*, les *névralgies diverses*.

Doses : Comme antipyrétique, 0,50 ctgr. à 0,70 ctgr. en doses fractionnées.

Comme antinévralgique, 0,50 ctgr. en dose entière.

Méthacétine Paraoxyméthylacétanilide ou
Paraacétoanisidine $C_6H_4 < \begin{matrix} NHCH_3CO & (1) \\ OCH_3 & (4) \end{matrix}$

Recommandée en 1889 par Mahnert.

Lamelles cristallines, incolores, inodores, insipides, de réaction neutre, difficilement solubles dans l'eau (530 p.) Assez facilement solubles dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme, la glycérine et les huiles, difficilement solubles dans l'éther, la benzine, le pétrole, le CS_2 , la térébenthine.

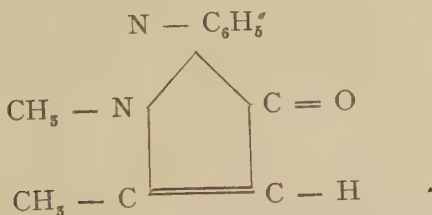
Son action ressemble à celle de la phénacétine, à part qu'elle détermine plus facilement des sueurs. Tandis que la phénacétine est faiblement antiseptique, la méthacétine déjà à 1 % est antifermentescible, antiputride.

Doses. 0,50 ctgr. maximum chez l'adulte. — 0,10 à 0,20 ctgr. chez l'enfant. Prudence!

B. — Dérivés de la phényl-hydrazine
 $\text{C}_6\text{H}_5 \text{ AZH-AZH}_2.$

La phényl-hydrazine est elle-même, comme sa formule le démontre, un dérivé anilique.

Antipyrine. Réalisée en 1884, d'une manière synthétique par Knorr, elle fut étudiée par Filehne. Primitivement Knorr la regarda comme étant la *diméthyl-oxyquinizine* (la quinizine formant une base hypothétique) Depuis Knorr l'a reconnue être plutôt un dérivé du *pyrazol* : le *diméthyl-phényl-pyrazolon*.



L'antipyrine se forme par l'action de l'éther acéto-acétylique ($\text{C}_2\text{H}_5 \text{ COO CH}_2 - \text{CH}_2 \text{ CO}$) sur la monophényl-hydrazine. On chauffe : il se forme par séparation d'alcool du phényl-méthyl-pyrazolon; on ajoute une solution d'iodure de méthyle dans l'alcool méthylique. Il se forme un produit d'addition, qui ultérieurement en abandonnant HIO , laisse le diméthyl-phényl-pyrazolon ou antipyrine (B. Fischer).

Caractères physiques et chimiques. C'est une poudre cristalline blanche, inodore, facilement

soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, difficilement soluble dans l'éther. C'est une base forte s'unissant comme telle aux acides. Elle se colore en rouge par $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$, en vert-bleu par l'acide nitrique (Isonitrosoantipyrine).

Action physiologique. Son action la plus marquée est l'action antipyrétique. La température s'abaisse lentement au bout de 3 à 5 heures et peut même aller jusqu'à $3 \frac{1}{2}^\circ$ de moins, si la dose est suffisante; cela se prolonge pendant une durée maximum de 20 heures. En même temps on observe le ralentissement du pouls et de la respiration, de l'euphorie, la diminution de la soif, mais l'antipyrine n'a pas d'influence sur la durée de la maladie. On ne connaît pas encore le mécanisme de son action. Est-ce une action antiparasitaire? (Demuth), nerveuse? dilatatrice périphérique? (Betelheim) ou l'effet d'une moindre combustion de l'albumine? (Engel) ou enfin favorise-t-elle l'élimination des matériaux pyrétoènes, ptomaines et matières azotées? (Robin). On ne connaît encore rien de précis sur ce mode d'action. Müller a constaté dans la fièvre typhoïde une diminution de l'azoturie.

Son action sur le sang n'est pas marquée: on n'y trouve pas trace de méthémoglobine. Elle s'élimine comme telle par les urines durant l'espace de 12 heures (Pribram). Comme inconvenients déterminés par le médicament on doit

citer l'érythème de la peau, l'urticaire, les sueurs, le vomissement notamment chez la femme et les enfants, l'inappétence, quelquefois la diarrhée, des frissons, de la courbature, certains phénomènes nerveux désagréables, des palpitations et de l'arythmie cardiaques, le collapsus et la cyanose.

Sur le système nerveux son action est d'abord excitante sur les centres supérieurs et inférieurs. Par action stimulante vaso-motrice on voit la tension sanguine augmenter. Mais bientôt suit l'action dépressive. La tension sanguine diminue par dilatation vasculaire et par action paralysante directe sur le muscle cardiaque. L'antipyrine appartient à la classe des poisons protoplasmiques généraux (Demme). Son action paralysante musculaire est directe et se montre comme effet local dans les injections interstitielles musculaires. Elle diminue également la sensibilité et l'excitabilité réflexe de la moëlle.

L'organisme ne s'habitue pas à l'antipyrine.

Elle possède encore des propriétés antiseptiques et hémostatiques.

Usages. Ce sont à peu près les mêmes que ceux de l'acétanilide. Ainsi comme antipyrétique elle s'indique dans les maladies hyperpyrétiques, excepté dans la fièvre intermittente, où elle s'est montrée infidèle.

Comme antidououreux elle trouve son indi-

cation dans le *rhumatisme*, les *névralgies*, l'*hémicrânic*, les *douleurs goutteuses*, les *douleurs fulgurantes des tabétiques*, les *céphalalgies*, la *colique hépatique et rénale*, l'*angine de poitrine*. — Comme antiréflexe ou antinévrosique, dans l'*épilepsie*, l'*hystérie*, la *chorée*, l'*asthme*, la *coqueluche*. — On lui a trouvé des avantages contre le *diabète*.

Extérieurement on l'emploie comme antiputride à la place de l'iodoforme et comme hémostatique en poudre, solution, ouate à 5 %.

En injections sous-cutanées (0,50 ctgr. à 1 gr.) elle peut remplacer la morphine.

Doses. Pour les adultes, à l'intérieur, 2-3-4 gr. Pour les enfants autant de décigrammes que d'années d'âge.

Selon José Bove, de San José (Uruguay), l'antipyrine favoriserait non seulement la solubilité de la quinine dans l'eau, mais elle formerait avec la quinine, comme aussi avec le camphre et le chloral, des combinaisons parfaitement définies, qui demanderaient à être essayées en thérapeutique.

Hydracétine (Guttman) **Pyrodine** (Dreschfeld) ou **acétyl-phénylhydrazine** $C_6H_5NH-NH-CH_3CO$.

Produite par l'action de l'acide acétique sur la phénylhydrazine.

Cristaux brillants, incolores, sans odeur et

sans saveur, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool. L'hydracétine a des propriétés réductrices comme la phénylhydrazine et n'est antipyrétique que par toxicité sur le sang. C'est un antipyrétique, antinévralgique. A l'extérieur, elle a une action curative sur le psoriasis (Guttman).

Dose : maxima 0,20 ctgr. par jour. On ne peut la continuer plus de trois jours de suite, à cause de sa toxicité pour le sang. (Guttman).

Extérieurement 10-20% en onguent. Encore prudence!

Antithermine ou phénylhydrazine lévulinique (acéto-propionique)



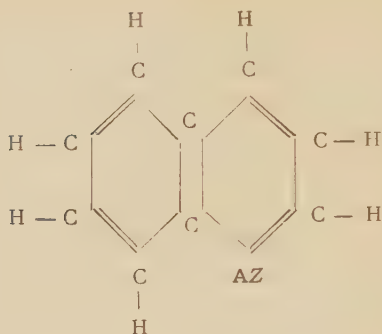
Cristaux blancs, inodores, à saveur un peu brûlante, presque insolubles dans l'eau froide, de réaction neutre. Elle n'est pas réductrice comme l'hydracétine.

Usages : Recommandée comme antipyrétique par Nicot (1887). Pas employée.

C. — Chinoline ou quinoline et dérivés.

Quinoline C_9H_7 AZ. C'est un produit représentant la condensation de la benzine et de la pyridine. C'est aussi un produit de décomposition de la quinine ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$) d'où elle retire son nom (quinine-oleum).

D'après sa formule rationnellè



on peut encore la concevoir comme une naphthaline où un groupement CH a été remplacé par AZ et on en a également une variété α et β .

C'est une véritable base, constituant un liquide incolore ou légèrement jaunâtre, d'odeur aromatique et formant avec les acides des sels cristallisés. Elle est peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine. Elle a plusieurs caractères des alcaloïdes, notamment de se laisser précipiter de ses sels par la solution iodo-iodurée, l'acide picrique, le Hg Cl_2 . Il se confirme d'ailleurs de plus en plus que les alcaloïdes sont des dérivés plus ou moins complexes des bases pyridiques, chinoliques etc... On a d'abord réalisé la chinoline au moyen de la quinine (variété α ou ortho), retirée ensuite du goudron

de houille (variété méta ou β); enfin Skraup l'a formée, par synthèse, de la réunion de la nitro-benzine, de l'aniline, de la glycerine et de l'acide sulfurique. C'est ce dernier produit qu'on utilise aujourd'hui en thérapeutique.

Action physiologique et usages. On en emploie trois sels : chlorhydrate, tartrate et salicylate, pour l'usage interne. Ces sels sont des poudres blanches cristallines, solubles dans l'eau.

Pure, la quinoline est un antiseptique, même déjà à la dose de 0,20 $\%$. On ne l'utilise pas comme telle, pour l'usage interne, parce qu'elle a une action trop excitante sur l'estomac et détermine facilement des vomissements. Dans le sang la chinoline s'oxyde et devient acide pyridincarbonique. Elle exerce une action antithermique et, à fortes doses, une action paralysante sur le système nerveux.

On l'emploie, à l'extérieur, dans la diphtérie, en badigeonnages (quinoline 5 gr.; alcool et eau distillée à 50 gr.) ou en gargarisme dans les affections, surtout ulcéreuses, de la bouche (1 gr. chinoline sur 50 gr. alcool et 500 gr. eau distillée).

Les sels sont également antipyrétiques, antiseptiques. A haute dose, ils déterminent de la langueur, une diminution de l'irritabilité réflexe de la moëlle, de la dyspnée; de la paralysie musculaire et du collapsus. Ils paraissent avoir

donné des résultats, comme *antipyrétiques*, dans la *fièvre typhoïde*, le *rhumatisme articulaire aigu* et l'*érysipèle* (Lauder Brunton), les *fièvres* et les *névralgies intermittentes* (Lœwy).

Comme *antiréflexes*, ils ont trouvé une indication dans la *coqueluche*.

Dose. Intérieurement : de 0,50 ctgr. à maximum de 3 gr.

Kairine ou Tétrahydrure d'oxyéthylquinoline α
(*Kairine éthylique* ($C_9 H_{10} (C_2 H_5) NO$)).

Il y a aussi une variété méthyl (M.), non employée. On fait surtout usage du chlorhydrate de Kairine éthylique (A.). Découverte par O. Fischer en 1882, elle fut expérimentée par Filehne, d'Erlangen.

Le chlorhydrate de Kairine (A) est une poudre cristalline fine, jaune paille, composée de lamelles imbriquées les unes dans les autres, soluble dans l'eau (1 sur 3 p.) et l'alcool, insoluble dans l'éther et la glycérine, d'une saveur amère.

Action physiologique et usages. Elle est antipyrétique énergique, mais détermine facilement des symptômes nerveux graves et altère gravement le sang. Les phénomènes accessoires nuisibles, accompagnant l'antipyrèse, consistent en une intolérance marquée du côté de l'estomac, des vomissements, de la diarrhée profuse, l'affaiblissement du cœur et de la respiration, de la céphalalgie, des bourdonnements

d'oreille, de la cyanose et du collapsus. La sensibilité générale et douloureuse est diminuée; la pupille contractée. Le sang donne la raie d'absorption de la méthémoglobine.

En donnant toutes les heures un cachet de 0,40 ctgr., Filehne obtint un abaissement rapide de la température. En même temps, il observa le ralentissement de la circulation et de la respiration, des sueurs; l'ascension se reproduisait aussitôt accompagnée de frissons.

Elle s'élimine en minime partie par les urines comme telle et s'y retrouve 12 heures seulement après l'administration. Après administration de 3-4 gr. on peut voir apparaître une coloration verte noire (Guttman). La majeure partie s'oxyde et se décompose dans le sang. Sous son influence il y a diminution de la quantité d'urée, éliminée en 24 heures. On ne l'a vu produire ni albuminurie ni glycosurie.

Ses effets secondaires fâcheux et son action toxique l'ont fait rejeter de la thérapeutique.

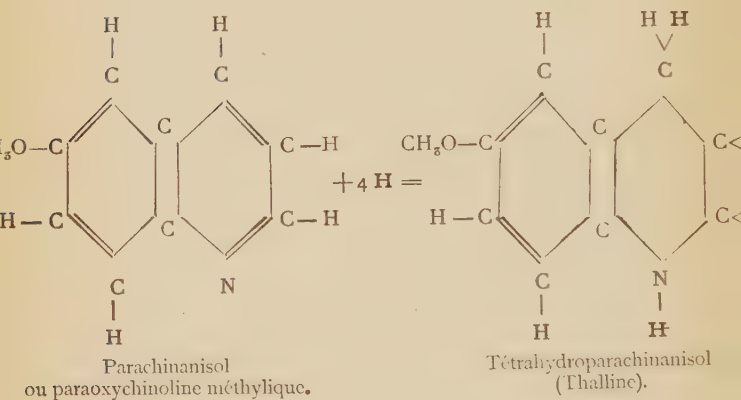
Dose : de 0,50 ctgr. à 3-4 gr. pour adultes, en paquets ou cachets d'heure en heure.

Kairolines éthylique et méthylique ou Sulfates de tétrahydrure de quinoline éthylique ou méthylique. $C_9 H_{10} (C_2 H_5) NH_2 SO_4$ et $C_9 H_{10} (CH_3) NH_2 SO_4$.

Ces sels n'agissent qu'à plus forte dose que ceux de Kairine (2-8 gr.). Ils ont une action

plus lente mais plus longue. Ils n'ont pas trouvé d'indication rationnelle en thérapeutique.

Thalline : Tétrahydroparaoxyquinoline méthyl-
lique ou tétrahydroparachinanisol $C_9 H_{10}$
 $N (OCH_3)$.



On en emploie les sels : Chlorhydrate, sulfate et tartrate. Ce sont des poudres blanches, solubles dans l'eau, à saveur amère aromatique, se colorant en vert par $Fe_2 Cl_6$. D'où le nom de thalline ($\theta\alpha\lambda\lambda\omicron\varsigma = \text{vert}$).

Action. Ce serait selon von Jaksch un antipyrétique sûr. Elle provoque un abaissement moins rapide de la température mais plus durable que la Kairine. Elle aurait les inconvénients de cette dernière (frissons, sueurs,

cyanose, collapsus, toxicité) mais à un plus faible degré. Selon Nothnagel et Rossbach, elle mérite d'être conservée dans l'arsenal thérapeutique, comme antipyrétique, à côté de l'antipyrine. Cependant, d'après bien des auteurs la thalline est un poison du cœur et peut par son élimination irriter les reins. Il faut donc une grande prudence avec ce produit dans les maladies organiques du cœur et du rein.

Dose : 0,50 ctgr. à 1 gr. par jour.

Récemment Robin (archiv. de physiologie, Oct. 1889) a tiré d'une étude de la thalline, par voie expérimentale, et de son influence sur l'économie humaine les conclusions suivantes :

1^o) La thalline est un poison du système nerveux, des globules rouges du sang et en général des tissus organiques, riches en soufre et en phosphore :

2^o) Son action antiseptique intra-organique est insignifiante et passagère.

3^o) Les propriétés antipyrétiques, ne pouvant pas dépendre des propriétés antiseptiques, sont vraisemblablement liées à des effets toxiques sur les globules rouges du sang et sur le système nerveux. Par conséquent la thalline doit être proscrite du traitement des fièvres, puisqu'elle est un faux et dangereux antipyrétique.

4^o) La propriété de retarder l'élimination de l'acide urique, sans diminuer sa formation, interdit de l'employer dans l'immense groupe

des affections dites uricémiques, particulièrement chez le plus grand nombre des arthritiques et dans la plupart des néphrites.

5°) Son emploi prolongé doit fatalement conduire à l'anémie et provoquer à la longue une déchéance nerveuse plus ou moins accentuée.

6°) Donc l'étude des effets de la thalline sur la nutrition ne laisse guère pressentir que des contre-indications à son usage en thérapeutique.

Son action antiseptique est manifeste et se montre surtout vis-à-vis du micrococcus de Neisser. Aussi la prescrit-on dans les *blennorrhagies* en injections 1, 2 et même 3 % plusieurs fois par jour et sous forme d'antrophores renfermant le principe médicamenteux.

D. — Bases pyridiques et sels.

La *pyridine* C_5H_5N est la benzine où un groupement CH^{III} est remplacé par N^{III} . C'est une base organique, formant, à l'égal de l'ammoniaque, des sels avec les acides par addition directe.

On la trouve dans plusieurs substances organiques azotées : goudron de houille, huile animale de Dippel, bitume, tourbe; aussi dans les vapeurs de tabac, de papier nitré, de stramoine et dans l'ammoniaque du commerce.

La synthèse de ce produit n'a pas été réalisée jusqu'ici d'une manière pratique.

La pyridine présente un haut intérêt scientifique, à cause de ses relations avec les alcaloïdes naturels, dont elle constitue souvent le principe. En tous cas on a déjà démontré ses rapports intimes avec la nicotine, la pipéridine, la coniine.

Caractères physiques. La pyridine forme un liquide incolore, fortement odorant, d'un goût piquant aromatique, miscible à l'eau, l'alcool, l'éther, la benzine, les huiles; s'évaporant rapidement à l'air; de réaction fortement alcaline; de nature très-hygroscopique.

Action physiologique. Elle diminue l'excitabilité réflexe de la moëlle épinière et du centre respiratoire. Elle possède des propriétés hypnotiques. Le sommeil se produit sans perte de conscience et de sensibilité; elle ne détermine ni phénomènes convulsifs ni paralytiques mais une simple diminution de l'excitabilité réflexe.

Usages. Elle est utilisée dans les affections du plexus cardio-pulmonaire, sous forme de quelques gouttes en inhalation. Selon Germain Sée elle est contre-indiquée dans l'état de faiblesse et les maladies organiques du cœur.

L'action intime des *sels pyridiques* (notamment sulfate et nitrate), produits cristallisés, n'a pas encore été mise au jour. Toutefois des expériences faites jusqu'ici sur des mammifères on peut conclure qu'ils sont toxiques et dangereux (B. Fischer) et sans avantages pratiques à cause de leur décomposition facile.

Les autres bases pyridiques : picoline, luti-dine, collidine, produits de distillation des matières azotées et qui sont des mono-di-triméthyl-pyridines, ne sont pas utilisées en thérapeutique. Elles sont, selon Harnack et Meyer, d'autant plus toxiques que leur point d'ébullition est plus élevé.

Emile Rosenbach a recommandé, à l'exemple de la quinoline, la pyridine en badigeonnages (10 %) dans la *diphthérie pharyngée*. La solution forte d'acide phénique donne de bien meilleurs résultats (Gaucher).



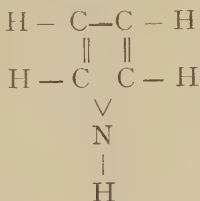
Nous croyons devoir ranger ici, à côté des bases organiques, dont nous avons pu fournir une classification rationnelle, plusieurs corps, qui par leur composition chimique et leur origine, se rattachent de plus ou moins près aux bases citées. Nous entendons l'iodol, l'ichtyol et son congénère le thiol, la chrysarobine, l'acide chrysophanique et l'anthrarobine.

Iodol.

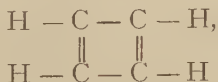
Selon nous ce corps doit se placer, chimiquement parlant, à côté des bases organiques et notamment de la pyridine. Beaucoup d'auteurs, ne considérant que sa grande teneur en iode et ses usages, préfèrent le ranger à côté de l'iodoformé.

Dans la distillation de plusieurs substances azotées, animales et végétales, on recueille, à côté d'autres produits, une base faible, C_4H_5N , qu'on a nommé *Pyrrol*.

Plusieurs chimistes ont déjà réalisé cette base par synthèse; toutefois on continue à l'extraire exclusivement du goudron d'os. C'est un liquide incolore ayant les caractères extérieurs du chloroforme, d'odeur piquante, insoluble dans l'eau. Sa formule rationnelle est



et elle proviendrait à son tour d'un hydrocarbure



le *tétrol*, deux atomicités de C étant saturées par le radical bivalent NH.

Le pyrrol sert à former l'*iodol*, son dérivé tétraiodé (4 I remplaçant 4 H).

Cimician et Silber ont réalisé et fait connaître les premiers, en 1885, ce *tétraiodo pyrrol* $C_4 I_4 NH$. Mazzoni l'a introduit en thérapeutique.

Caractères physiques. C'est une poudre

cristalline, jaune, claire, légère, soyeuse au toucher sans odeur ni saveur, peu soluble dans l'eau mais soluble dans l'alcool, l'éther, les huiles grasses. C'est un corps assez stable : sec il ne décompose qu'à $140 - 150^{\circ}$ C.

Action physiologique. L'iodol agit par l'IO qu'il renferme. Aussi est-il moins toxique que l'iodoforme, le dernier renfermant 96.7 % d'IO tandis que l'iodol n'en renferme que 88.9 %. Cependant, à doses suffisantes il produirait les symptômes toxiques de l'iodoforme (Marcus et Fr. Pahl). La mort même pourrait survenir par hypothermie et paralysie générale. A la longue il pourrait déterminer la dégénérescence graisseuse du cœur, du foie et des reins. Contrairement à l'iodure de K, l'iodol s'absorberait lentement et s'éliminerait également lentement (Pick). Ce ne serait qu'après 12 heures qu'on constaterait l'apparition de l'IO dans les urines. Quelquefois ce dernier aurait produit de l'albuminurie.

Usages. L'iodol convient bien pour l'usage externe, en chirurgie et en dermatologie, pour remplacer l'iodoforme, sur lequel il posséderait le double avantage de la moindre toxicité et du manque d'odeur. On s'en serait bien trouvé dans le traitement des affections, surtout spécifiques, du nez, du pharynx, du larynx et des yeux. Seifert recommande beaucoup le traitement de la tuberculose laryngée par une insufflation quotidienne de poudre d'iodol.

L'iodol convient aussi pour le traitement interne de la scrofulose et de la syphilis, notamment là où il faut un traitement lent et continu. Son action nuisible sur les voies digestives serait peu marquée. Il ne faudrait de prudence que dans les affections rénales.

Doses et Formes. Extérieurement comme l'iodoforme en poudre, solution alcoolique-glycérinée, éthérée; en onguents 5 — 10 %/o. Sous forme de gaze iodolée.

Intérieurement surtout en pilules. 1, 3 et même 5 grammes par jour.

Ichtyol.

On désigne sous ce nom, en ajoutant le nom du métal, comme pour le sozoïodol, divers sels d'un acide *sulfo-ichtyolique* (sels de Na, AZH₄, Li, Zn, Hg) extrait d'une riche bitumineuse de Seefeld, en Tyrol. Par distillation sèche de cette roche, composée surtout de débris de poissons antédiluviens, on obtient une huile empyreumatique, de composition complexe, dont la nature grasse ou aromatique n'est pas encore tranchée. Il y existe probablement des mercaptans et paraffines; mais d'un autre côté on y rencontre aussi des bases chinoliques et leurs homologues, qui s'en laissent extraire par les acides dilués, et certains acides aromatiques, qui s'en laissent extraire par les alcalins. On n'y a pas trouvé trace de phénol. — En faisant

agir sur cette huile le H_2SO_4 à chaud, on obtient un acide sulfo-ichtyolique, qui renferme encore un résidu d'huile volatile libre, lui communiquant son odeur et sa saveur caractéristiques. On pourrait purifier l'acide sulfo-ichtyolique de cette huile volatile au moyen de la vapeur d'eau; toutefois l'altération que subit l'acide lui-même sous cette influence ne le permet pas.

Caractères physiques et chimiques : L'acide *sulfo-ichtyolique* se présente sous forme d'un extrait brun. C'est un acide bibasique auquel on a reconnu la formule brute $C_{28}H_{36}S_3O_6H_2$. C'est avec lui qu'on forme les divers sels utilisés en médecine, dont les plus en vogue sont ceux d'ammonium (vulgò *ichtyol*) et de sodium. Ces sels constituent des masses jaunes-brunes, d'odeur spéciale, de saveur salée, amère, assez solubles dans divers excipients notamment l'eau, l'alcool et l'éther. Ils sont neutres et ont les propriétés de l'ichtyol plus celles du métal, qu'ils renferment. (AZH_4 , Na, Li, Hg, Zn.)

Action physiologique. Cette action se baserait sur la propriété de ces corps d'enlever de l'O aux tissus (action réductrice) et d'exercer sur le système sanguin une action vaso-constrictive, décongestionnante (Unna, Nussbaum). C'est surtout dans les maladies congestives, dont les lésions et les phénomènes dépendent d'une dilatation vasculaire, qu'on en aurait observé des effets vraiment surprenants, comme par ex. la

disposition en une minute d'un accès ultra-douloureux de goutte, qui durait 8 heures (Nussbaum). Malgré l'action réductrice admise par Unna surtout pour fournir l'explication de l'action de ce médicament par voie externe, Nussbaum n'en a constaté d'effets toxiques ni sur le sang, ni sur le système nerveux. Il n'éprouva pas le moindre malaise à la suite de l'ingestion de 5 grammes d'ichtyol sous forme pilulaire.

Même Zülzer, étudiant son action sur la nutrition générale et la désassimilation, constata les phénomènes suivants : les urines se montraient très-foncées, d'odeur de violette; leur matière colorante était doublée; d'autre part les matières fixes extractives diminuaient d'une manière sensible et notamment la quantité d'azote diminuait de 14 %; la quantité de soufre baissait également sensiblement (quoique l'ichtyol-sodium par ex. en renferme plus de 15 %.) Agitées avec l'éther, les urines abandonnaient une matière résinoïde brune. De tout cela Zülzer conclut que l'organisme, à la suite de l'administration de l'ichtyol, utilise moins de son azote et de son soufre. L'ichtyol serait donc non seulement un médicament, mais même un aliment de réserve. Zülzer se félicita de son emploi, dans cette intention, chez plusieurs individus minés par des affections chroniques des voies urinaires.

Usages thérapeutiques : On a recommandé

l'ichtyol comme *antituberculeux*, *antiscrofuleux*, probablement à cause de sa richesse en soufre (Hoffmann et Lange); car son action antiseptique ne se manifeste qu'à hautes doses. Les mêmes vues l'ont fait prescrire avec résultat dans le *catarrhe infectieux des premières voies*.

Il a trouvé encore son indication dans les *néphrites chroniques* (Blittersdorf en a obtenu un résultat brillant dans une de ces néphrites rebelles à tous les traitements); dans les divers cas de *rhumatisme aigu et chronique* et dans la *goutte* (intus et extrâ); item dans la *lèpre* (Rosenstein).

Extérieurement l'ichtyol s'est montré actif contre *l'érysipèle* : le collodion ichtyolé agirait ici non comme antiseptique mais en coupant les vivres aux bactéries érysipélateuses, qui sont aërobies. Cela se ferait par l'enlèvement de l'oxygène aux tissus et à l'air ambiant (action réductrice), puis en diminuant l'afflux sanguin par l'action mécanique du collodion et par l'action constrictive vasculaire du médicament (Von Brunn). L'ichtyol s'est montré actif dans plusieurs maladies de la peau : *acné*, *érythèmes*, *eczéma*, *psoriasis*, *prurigo*, *intertrigo*, *pityriasis capitis*, *juronculose* (Unna, Rabow, Warfvinge); comme *hémostatique*; dans les *brûlures*, la *phlébite*, la *lymphangite*.

Préparations et doses : Intus on l'administre en pilules ou en gouttes à dose de 0.25 ctgr.

à 1,50 gr. par jour. — Aussi en lavements. - Extérieurement on emploie des solutions étherées et alcooliques, onguents, pâtes d'Unna. 5 à 10/30 grammes. Encore comme savon, gaze, ouate.

Thiol ou Ichtyol artificiel allemand.

C'est un produit artificiel ressemblant à l'ichtyol naturel. E. Jacobsen l'obtient, en chauffant des hydrates de carbone non saturés (huile de gaz) avec du soufre. Il obtint ainsi une huile empyreumatique, sur laquelle il fit agir le H_2SO_4 concentré à chaud, pour obtenir un dérivé sulfonique, qu'on purifie alors par les procédés chimiques ad hoc. C'est ce produit purifié, qu'il nomme *Thiol*. A l'encontre de l'ichtyol, ce thiol n'est pas un acide mais un corps neutre. Il en existe en pharmacie une variété sèche et une variété liquide (Solution concentrée).

Sicc, le thiol se présente en lamelles noires, brunes ou en poudre brune-noire, à odeur de goudron et saveur amère astringente, soluble dans l'eau, donnant une solution neutre d'un brun-rouge, peu soluble dans l'alcool et la benzine, soluble dans le chloroforme, entièrement insoluble dans la benzine de pétrole, l'éther, l'acétone.

Liquide, c'est un corps rouge-brun de consistance sirupeuse (35 à 40 % de thiol), soluble en toutes proportions dans l'eau.

Action et usages. Selon Unna, le thiol serait

tannant, constricteur des vaisseaux sanguins et légèrement antiseptique. Jusqu'ici il a été utilisé surtout en poudre, intérieurement, pour remplacer l'ichtyol naturel, aux mêmes doses que ce dernier; extérieurement en proportions de 10 à 20 $\frac{0}{0}$, mélangé à du talc, de l'amidon, de l'oxyde de zinc, dans les maladies humides et inflammatoires de la peau (Unna).

Chrysarobine.

Réalisée par Attfield en 1875, elle fut reconnue active par Balmano Squire contre le psoriasis (1877).

Caractères physiques et chimiques. C'est une poudre jaune légère, cristalline ou amorphe, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et l'éther, mais soluble dans la benzine, l'acide acétique glacial, le chloroforme; elle se dissout également dans H_2SO_4 en solution concentrée avec une coloration jaune et dans les solutions alcalines. Ces solutions prennent une coloration rouge à l'air. Une goutte d'acide nitrique mélangée d'un milligramme de chrysarobine prend une couleur rouge que l'ammoniaque fait passer au violet.

La chrysarobine n'est pas un produit pur, mais renferme de l'acide chrysophanique et des matières résineuses.

Elle est extraite au moyen du Benzol de la poudre de Goa, renfermée dans les cavités

de l'*Andira Araroba* (Légumineuse du Brésil). Elle existe dans la poudre de Goa en proportion de 80 à 84 %. Elle a pour formule $C_{30}H_{26}O_7$ et paraît être un produit de réduction de l'acide chrysophanique, dérivant comme lui de l'anthracène $C_{14}H_{10}$ et appartenant à la série des anthraquinones. Elle s'oxyde facilement, notamment en présence des alcalis et redevient de l'acide chrysophanique.

Action physiologique. Elle est donc un corps réducteur et c'est à cette action qu'on rattache son action sur certaines maladies cutanées. Elle a de plus une action fort irritante sur la peau et les muqueuses et peut déterminer la dermite, des conjonctives et des lésions de la cornée, de l'anorexie, des vomissements de la diarrhée. Son absorption facile à la peau et cette action irritante nous imposent de ne traiter un psoriasis généralisé que par régions.

La chrysarobine a encore l'inconvénient de colorer la peau, les poils, les ongles en rouge, puis en brun et violet et de tâcher fortement le linge. Dans l'organisme et même déjà à la peau une partie s'oxyde et passe dans les urines comme acide chrysophanique; une autre partie s'élimine comme telle. L'irritation provoquée par cette élimination au niveau des reins peut produire la néphrite, l'albuminurie et même l'hématurie (Lewin et Rosenthal).

Dans une urine alcaline, l'acide chrysopha-

nique éliminé détermine une coloration rouge.

Usages et doses. Extérieurement on l'emploie en onguents, collodion, solution gélatino-glycérinée, dans de la traumaticine en proportion de 10 à 20 %_o. Contre le *psoriasis*, l'*eczéma squammeux*, le *pityriasis*, l'*herpès tonsurant* (Neumann, Kaposi), le *lupus érythémateux et hypertrophique*, la *lèpre* (Campana), l'*acné indurée* (Mac Donell).

A l'intérieur rarement employée dans les maladies de la peau, à raison de 1 à 15 centigr. par jour, en pilules.

Acide chrysophanique $C_5 H_{10} O_4$.

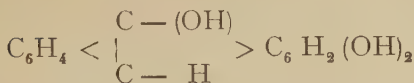
On le retire de la rhubarbe. Il se présente en aiguilles jaunes, réunies en étoiles. Il est presque insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool, l'éther, la benzine. Il se colore en rouge par les alcalis. Il a à peu près les mêmes propriétés sur la peau et les muqueuses que la chrysarobine et à peu près aussi les mêmes usages. Cependant la pharmacopée allemande ordonne au pharmacien, quand le médecin prescrit l'acide chrysophanique pour l'usage externe, de délivrer la chrysarobine. Celle-ci, prétend-on, serait beaucoup plus active et cette activité s'appuyerait sur ses propriétés réductrices.

L'acide chrysophanique n'a pas, comme on le croyait, d'effet purgatif.

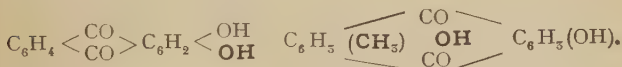
Doses. Intérieurement : 1 à 5 ctgr.

Extérieurement : 5 à 10 %_o gr.

Anthrarobine de Liebermann.



C'est le produit de réduction de l'alizarine $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2 - \text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})_2$ ou orthodioxyanthraquinone, le groupement $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{C} - \text{C} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ étant remplacé par $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C} - \text{C} \\ | \\ \text{H} \end{array}$. L'alizarine est un corps d'une composition similaire à celle de l'acide chrysophanique, qui n'en diffère que par la présence de CH_3 et un agencement un peu différent des groupements hydroxyles.



Alizarine (ou orthodioxyanthraquinone).

Acide chrysophanique (ou dioxyméthylantraquinone).

Cette alizarine, cristallisée en aiguilles jaune-rouge, est un produit constituant de la substance colorante renfermée dans la garance (*Rubia tinctoria*), comme l'acide chrysophanique est le principe colorant de la rhubarbe. Elle a cependant été réalisée artificiellement par Liebermann.

L'anthrarobine, son dérivé de réduction constitue une poudre blanc-jaunâtre, insoluble dans l'eau et l'eau acidulée, mais bien dans les alcalis dilués. La solution prend une teinte d'abord jaune puis blanche et enfin violette par oxydation et reformation d'alizarine. Elle est encore soluble dans l'alcool et la glycérine à chaud, presque insoluble dans la benzine et le chloroforme.

Action. Selon G. Behrend, elle appartient comme la chrysarobine et l'acide pyrogallique aux médicaments réducteurs et serait utile dans le psoriasis, l'herpès tonsurant, l'érythrasma. Elle possède une énergie moyenne entre la chrysarobine et l'acide pyrogallique, serait moins toxique que la chrysarobine et mieux supportée, ne provoque pas d'inflammation à la peau ni aux conjonctives et pourrait donc être employée à la face et aux parties génitales. Elle s'élimine comme telle, et non comme alizarine, par les urines.

Usages et doses : Les mêmes que pour la chrysarobine et l'acide pyrogallique. Elle a aussi le désavantage de colorer la peau en brun-rouge.

IV.—Alcools et aldéhydes aromatiques.



Ces corps n'ont pas d'application thérapeutique comme tels. Nous les rencontrons comme produits naturels, renfermés dans certains baumes usités en médecine, auxquels ils communiquent souvent leurs vertus antiseptiques, concurremment avec certains acides aromatiques. Ainsi dans le baume Styrax, le baume de Pérou et de Tolu on rencontre l'*alcool benzylique*. L'*aldéhyde benzoïque* se trouve dans l'essence d'amandes amères, à côté de l'acide prussique, de même que dans l'eau-de-laurier-cérise. Dans le genre

spirœa, la pivoine, la crepis foetida, la chrysomela populi on trouve l'*aldéhyde salicylique*; enfin l'*aldéhyde cinnamique* dans l'huile essentielle de canelle, notamment dans celle du Ceylan.

Dans l'organisme tous ces corps s'oxydent en se transformant en acide benzoïque, dont ils développent les effets et se déversent par l'urine comme tel ou comme acide hippurique.

V. — Acétones aromatiques.



Comme acétone aromatique on n'emploie en thérapeutique qu'un corps, qui même ne se rattache à la série aromatique que par un côté, le radical benzol, le reste appartenant à la série grasse. Il sera donc légitime de ne pas la décrire ici, mais de la ranger dans la série grasse, à côté de tant d'autres médicaments, qui partagent avec l'acétophénone l'action hypnotique.

V. — Acides aromatiques et leurs sels.



Les uns sont des antiseptiques, antifermentescibles énergiques; d'autres ne possèdent nullement cette action. Tantôt l'acide est un désinfectant énergique mais le sel neutre n'a plus du tout cette propriété. Plusieurs acides aromatiques de

même que leurs sels respectifs ont une action *antipyrétique* et même l'un d'eux, l'acide salicylique, passe pour un spécifique contre le rhumatisme articulaire, comme la quinine le serait pour la fièvre paludéenne. En général cependant l'action est plutôt antithermique qu'antipyrétique, c'est-à-dire qu'elle ne s'attaque qu'à un élément de la fièvre : l'*hyperthermie*, sans s'opposer au processus d'infection, qui a envahi la trame organique.

On peut donc ranger les acides aromatiques, dans leur action antipyrétique, à côté des bases aromatiques diverses, que nous avons décrites plus haut : l'antipyrine, l'antifébrine, la phénacétine, etc.... et comme pour celles-ci, on peut dire que les acides aromatiques et leurs sels, qui développent un effet antithermique, agissent surtout comme médicaments nervins, comme modificateurs de la perceptivité sensitive et de l'activité réflexe des centres nerveux. Il en est de même aussi pour plusieurs alcaloïdes. Ce n'est donc qu'un effet partiel, symptomatique, qu'on réalise dans la lutte contre les diverses fièvres infectieuses et il nous faudra faire encore bien des progrès avant de posséder les *spécifiques* de ces maladies.

Parmi les acides aromatiques officinaux, possédant une action antiseptique, nous devons citer : les acides benzoïque, orthooxybenzoïque ou salicylique, crésotinique, tannique, cinnamique, hydroxynaphtoïque.

Les acides et sels suivants sont dépourvus de tout pouvoir antiseptique : les acides méta- et paraoxybenzoïque, glycolle-benzoïque ou hippurique, gallique, amygdalique, le salicylate de méthyle, l'aldéhyde salicylique et le salicylate de soude.

Comme *caractères génériques* de ces divers corps, on remarque qu'ils sont en général plus toxiques pour les animaux inférieurs que pour les animaux supérieurs et que dans le sang plusieurs se transforment en acide hippurique.

Acide Benzoïque C_6H_5-COOH .

Il existe comme produit naturel dans plusieurs plantes balsamifères et notamment dans le Styrax Benjoin ou Benjoin de Siam. C'est le suc de cet arbuste, qui sert à la préparation par sublimation de l'*acide benzoïque officinal*. On rejette l'acide, provenant du Benjoin de Sumatra à cause de la richesse de ce dernier en acide cinnamique. On le rencontre encore dans plusieurs végétaux aromatiques : vanille, cannelle etc..... et dans l'urine des herbivores. On l'a préparé artificiellement (*acide benzoïque du commerce*) de plusieurs manières : par oxydation de l'essence d'amandes amères ou Benzaldéhyde C_6H_5COH , par HCl à chaud sur l'acide hippurique, par fermentation putride des urines de nos animaux domestiques.

Caractères physiques. L'acide benzoïque sublimé officinal se présente en cristaux blancs, foliacés ou aciculaires, à odeur de benjoin, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther et l'essence de térébenthine. Il peut se volatiliser entièrement sans se décomposer. Sa poussière provoque une action irritante sur les conjonctives, le nez et le larynx.

Action physiologique : Il est antiferment, bactéricide, voire même plus fort que l'acide salicylique. Il développe ces effets déjà à 0.30 — 0.40 ‰. Pris à l'intérieur il provoque dans la bouche une sensation de brûlure et est irritant pour les muqueuses des premières voies. Inhalé il provoque la toux et l'éternuement.

Absorbé il circule dans le sang comme acide benzoïque ou sa combinaison sodique et s'élimine comme tels par la salive et la sueur. Sous l'action de violents efforts il pourrait se transformer en acide succinique $\begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2 - \text{COOH} \end{array}$ et on le trouverait alors ainsi modifié dans les urines (Meissner).

L'acide benzoïque au contraire non modifié rencontrerait au niveau des reins le glycolle ($\text{C}_2 \text{H}_5 \text{NO}_2$), s'y combinerait avec perte d'une molécule d'eau et deviendrait de l'acide hippurique ($\text{C}_9 \text{H}_5 \text{NO}_3$). L'acide succinique proviendrait d'une oxydation plus forte de l'acide benzoïque (Meissner). La formation d'acide hippurique ne

se fait que dans les reins (Bunge, Schmiedeberg, Meissner, Lauder Brunton). Garrod avait cru que l'acide benzoïque se transforme en acide hippurique en décomposant l'acide urique et avait donc préconisé vivement ce médicament dans la goutte. Mais il est prouvé que le glyocolle ne provient pas de l'acide urique ni de l'urée. L'utilité de l'acide benzoïque est donc hypothétique dans l'arthritisme. L'acide benzoïque s'élimine surtout comme tel par les urines, si on prend en même temps une certaine dose de HCl en limonade : il est donc avantageux de combiner les deux acides dans les maladies rénales, pour avoir l'action topique de l'acide benzoïque. (Schüller.)

Sur les bronches il agit comme un stimulant, expectorant, diminuant les sécrétions. C'est à lui surtout que les divers baumes devraient leur action curative des bronchites.

Il diminue la température, comme son congénère l'acide salicylique, notamment dans l'hyperthermie fébrile. Il est moins actif mais mieux supporté par les muqueuses que l'acide salicylique.

Il ne provoque pas de sueurs profuses, ni vertiges, ni bourdonnements d'oreilles, tous inconvénients de l'acide salicylique.

L'acide benzoïque a une action diurétique et augmente la désassimilation de l'albumine (Salkowski). Des effets généraux sur le sys-

tème nerveux, cardiaque et respiratoire ne se produisent que par de hautes doses (15 gr.) (Schreiber). Ils seraient en tout point semblables à ceux produits par l'acide salicylique. Le pouls et la respiration d'abord accélérés se ralentiraient ensuite, la tension sanguine tombe et la mort arrive par paralysie des centres de la moëlle allongée. Comme désavantages de l'acide benzoïque on signale : qu'il provoque aisément des nausées, des vomissements et même de l'hématémèse (cas de Schulte et Kober), de l'irritation bronchique et de la toux.

Benzoate de soude.

Poudre blanche, amorphe, soluble dans l'eau. Le sel est antiseptique comme l'acide libre et même, selon Buchholtz, 2 fois plus actif que l'acide phénique et 3 fois plus que l'acide salicylique. Il répond à toutes les indications de l'acide, est plus facilement toléré et moins irritant pour les muqueuses. Il favorise la solution de certains alcaloïdes et notamment de la caféine, solution utilisée pour les injections souscutanées de ce dernier médicament.

Benzoate d'ammoniaque.

Cristaux incolores, solubles dans l'eau et l'alcool. Ce sel convient surtout comme expectorant et modificateur de la muqueuse bronchique. Comme tel on en administre souvent de fortes doses (5-10 gr.), associées à la teinture de lobélie.

Benzoate de lithine.

Recommandé comme antiarthritique, notamment en dosimétrie. Doses du carbonate.

Benzoate de Magnésie.

A été recommandé quelquefois contre la goutte, la tuberculose, le croup, les maladies des voies urinaires. Doses du benzoate de soude.

Résine de Benjoin.

Baume indien du *Styrax Benjoin* (Styracacées) se présentant en larmes, insipide, d'odeur suave, soluble dans l'alcool. Il renferme 14 % d'acide benzoïque. On en utilise surtout la teinture $\frac{1 \text{ Benjoin}}{5 \text{ alcool}}$. On en administre à l'intérieur 20-40 gouttes dans une potion. Extérieurement on l'a utilisé contre les crevasses des mains, les engelures et surtout comme cosmétique.

Usages thérapeutiques et doses de l'acide benzoïque et de son sel principal, le benzoate de soude. *Extérieurement* l'acide benzoïque s'emploie comme antiseptique aux doses de l'acide phénique. On a de la gaze, de la jute et de l'ouate 4 et 10 %. Ces pansements ne seraient pas irritants pour la peau (Nussbaum).

Intérieurement l'acide et le sel sont prescrits comme bactéricides, expectorants, dans les bron-

chites à sécrétion adhérente, visqueuse, dans la *pneumonie torpide*, la *tuberculose pulmonaire* (en même temps inhalations).

On a recommandé le benzoate de soude dans l'*urémie* ($(\text{AZH}_4)_2\text{CO}_3?$), mais en se basant sur des données physiologiques incertaines; item dans la *diathèse urique* (Ure); avec plus de raison dans le *catarrhe vésical chronique*, à urines ammoniacales, pour acidifier celles-ci.

On l'a encore recommandé dans le *rhumatisme articulaire aigu*, pour remplacer l'acide salicylique infidèle, mais en général l'acide benzoïque se montrerait bien inférieur à ce dernier (Senator); comme *antipyrétique* (fortes doses, même 20 grammes); comme spécifique antiparasitaire dans la *diphthérie* (intus et extra) (Klebs et Letzerich), la *coqueluche* (Tordeus), la *fièvre puerpérale*. Les dosimètres l'associent au Ca S (Laura). Enfin on l'a prescrit dans les *maladies rénales* et les *uréthrites*, associé à d'autres balsamiques ou au cubèbe.

Acide benzoïque : 0.50 ctgr. à 2 gr. de die.

Benzoate de Na : 2 à 10 gr. et même 20 gr.; en inhalation 10 o/0.

Saccharine de Fahlberg $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})\text{SO}_2\text{-NH}$ ou *sulfimide benzoïque* ou encore *acide ortho-sulfaminobenzoïque anhydre*.

Ce produit a été extrait du goudron de houille par le Dr Const. Fahlberg, de New-

York, et se réalise en traitant successivement le toluol par H_2SO_4 concentré à 100° , $PhCl_5$, AZH_3 gazeux, permanganate de potasse pour oxyder et acides pour déshydrater.

Caractères physiques et chimiques. C'est une poudre blanche cristalline, difficilement soluble dans l'eau froide, facilement soluble dans l'eau chaude, l'alcool et l'éther. Sa saveur est très sucrée, 280 fois plus que la saccharose. En effet la saveur sucrée se perçoit pour la saccharine dans une solution à 1 sur 70000, et pour le sucre à 1 sur 250; elle a l'odeur d'amandes amères. Elle a une réaction acide, déplace l'acide borique et forme avec les alcalins et alcaloïdes des sels définis cristallisés solubles. Elle ne réduit pas la liqueur de Fehling.

Action physiologique : La saccharine, selon la plupart des auteurs, a des vertus antifermentiscibles, antiseptiques même plus fortes que l'acide salicylique (Aducco et Mosso). Cependant Ruge, de Bonn, ne lui reconnaît presque pas cette valeur. Selon lui elle n'empêcherait pas la putréfaction, ni la vitalité des microbes, mais ne ferait que les suspendre pendant 24 heures. Worms avait cru que comme antifermentescible, elle contrarierait les fonctions gastriques; mais cette opinion ne se confirme pas, vu la petite quantité de saccharine nécessaire comme édulcorant et sa rapide absorption surtout en combinaison avec les alcalins. Ab-

sorbée, elle s'élimine comme anhydride par les urines et ne provoque pas de phénomènes toxiques. Au premier abord on penserait qu'elle doit s'hydrater dans le sang et se changer en acide ortho-sulfaminobenzoïque, mais celui-ci, notons-le, n'existe pas comme tel à l'état de liberté. Il se pourrait qu'une partie se transforme en variétés méta- et parasulfaminobenzoïque, mais ce passage dans le sang d'un médicament aromatique d'une série à l'autre demande encore à être prouvé.

Elle ne passe pas dans le lait, la salive.

La saccharine n'a aucune valeur nutritive et ne peut donc remplacer les sucres, ces alcools polyatomiques ou hydrates de carbone, si utiles à l'alimentation; mais par contre les inconvénients que notamment en France, on a cru trouver dans son emploi journalier pour remplacer le sucre, sont également sans fondement, puisque c'est pour notre organisme un corps indifférent et que même à fortes doses (5 gr. par jour) elle n'a aucun effet fâcheux (Dujardin-Beaumetz, Aducco et Mosso, Salkowski, Bruylandts, Leyden). A cette dose elle n'influencerait pas même la digestion stomachale (Fragner et Schreiber). Elle n'a pas d'influence sur la désassimilation de l'albumine.

Stadelmann cependant à la suite de l'ingestion de 3 gr. de saccharine éprouva de l'indisposition et des tiraillements de l'estomac.

Usages. Dans l'usage culinaire et la prépa-

ration des liqueurs, elle pourrait remplacer le sucre ordinaire. Elle serait notamment indiquée pour édulcorer les mets des *diabétiques*. Elle n'a aucune influence sur la production et l'élimination du sucre (Abeles). Cependant Kohlschütter et Elsasser observèrent par 1-2 gr. de saccharine une diminution de l'urine et du sucre, mais ils attribuèrent cet effet à une mauvaise influence sur l'appétit par la persistance du goût sucré dans la bouche et par conséquent à une moindre ingestion d'aliments.

En pharmacie elle serait avantageuse pour la confection des sirops et pour cacher l'amertume de plusieurs médicaments en poudre ou en solutions titrées.

Elle serait en outre prescrite avec avantage dans les *affections mycosiques de la bouche*; comme *dentifrice*; dans les *catarrhes dyspeptiques* gastriques et intestinaux (Drasche de Vienne); pour le lavage de l'estomac et de la vessie. Droixhe de Huy, recommande beaucoup le lait sacchariné dans la *dyspepsie des enfants* et la saccharine en lavement dans les *diarrhées putrides*.

Dose : 1 à 2 gr. par jour. On peut même aller jusqu'à 5 grammes.

Comme nous le faisons remarquer plus haut, on a des *combinaisons de la saccharine avec les alcaloïdes* et notamment deux sortes de sels, basiques et acides, dont les derniers conviennent

surtout à l'usage thérapeutique. On a ainsi trouvé le moyen de cacher la saveur amère de plusieurs de ces alcaloïdes. On a ainsi :

Saccharinate de quinine : peu amer mais peu soluble.

Saccharinate de morphine : 64 % de morphine.

Saccharinate de strychnine : 64 % de strychnine.

On possède encore les *saccharinates alcalins* (90 % de saccharine) facilement solubles, convenant aussi pour l'usage interne, comme faisant le moins de tort à la digestion. Doses de la saccharine.

Dextro-saccharinate (Fahlberg) : renferme 1 partie saccharine sur 1000 à 2000 parties de glucose.

Acide hippurique. $C_9H_9NO_3$ ou *Glyco-benzoïque*
 $C_6H_5CO-AZH-CH_2CO_2H$ ou encore *benzoyl-amido-acétique*.

Il constitue un produit normal de l'urine des herbivores. On le rencontre dans l'urine humaine, en proportion de la diminution de l'acide urique, en cas de régime végétarien, et surtout après l'ingestion des acides benzoïque, cinnamique, quinique.

Caractères physiques : prismes rhomboïdaux, allongés, incolores, brillants, peu solubles dans l'eau froide, facilement solubles dans l'eau et l'alcool bouillants, insolubles dans la benzine,

le chloroforme et le sulfure de carbone. Chauffé avec les acides ou les alcalis ou sous l'action des ferments, l'acide hippurique se décompose en acide benzoïque et glycolle.

Action et usages : L'acide hippurique passe pour être un dissolvant et par conséquent un éliminateur de l'acide urique et c'est comme tel qu'il trouve son indication dans les divers troubles d'origine arthritique, goutteuse. On prescrit ici les *sels alcalins* et notamment celui de *lithine*, aux mêmes doses que le carbonate du même métal. Cet *hippurate de lithine* conviendrait encore dans le *diabète*, auquel certains auteurs (Leven, Poucel, Droixhe) attribuent les plus souvent la même origine qu'à la goutte, notamment une congestion chronique du foie. On voit d'ailleurs la goutte et le diabète alterner et se remplacer mutuellement.

Acide salicylique $C_6H_4(OH)COOH$ (1 : 2) ou *acide orthohydroxybenzoïque et salicylate de soude*.

Caractères physiques et chimiques de l'acide. Il se présente en cristaux prismatiques effilés, d'apparence soyeuse, peu solubles dans l'eau froide, solubles dans l'eau chaude, l'alcool, l'éther, à goût sucré mais en même temps acide, piquant. Quand on le chauffe brusquement, il se change en carbol et CO_2 . En solution aqueuse il donne une coloration rouge-violette par Fe_2Cl_6 .

On peut le réaliser au moyen de la salicine, glucoside du saule et du peuplier, mais son mode de préparation commercial usité universellement aujourd'hui consiste à traiter le phénol par la soude et un courant de CO_2 et de précipiter par HCl l'acide de son sel. On recristallise dans l'eau. L'acide salicylique médicinal doit être dépourvu de composés phénolés et c'est pourquoi on recommande de ne prescrire que *l'acide salicylique cristallisé*. On éprouve d'ailleurs sa pureté d'une manière très commode : On en dissout $\frac{1}{2}$ gramme dans 10 grammes d'alcool fort et on laisse évaporer dans un verre de montre. Après évaporation de l'alcool les cristaux, se déposant sur le verre, doivent être parfaitement blancs. S'ils sont jaunâtres, on a affaire à l'acide simplement précipité et s'ils sont bruns on peut conclure à la présence d'impuretés phénolées.

Il se trouve également à l'état naturel dans les fleurs, les feuilles et les racines de plusieurs plantes : *Spiraea Ulmaria*, *Viola tricolor*, *Monotropa hypopites* et comme éther méthylique dans la *Gaultheria procumbens*.

Action physiologique. C'est un antifermentescible, antiputride énergique, mais malheureusement ses combinaisons avec les alcalins ne le sont plus. L'acide salicylique libre tue les bactéries à moindre dose que l'acide phénique, mais son action devient d'autant moins forte qu'il est en

présence de plus de sels alcalins (carbonates, phosphates). Il s'oppose à l'action des ferments organisés et non organisés. Comme l'acide phénique, il arrête la migration des globules blancs (Prudden). L'acide salicylique ne s'absorbe pas ou du moins fort peu par la peau intacte (Kolbe, Stricker).

Sur les muqueuses il provoque une vive irritation, même l'inflammation et l'ulcération, ce qui fait qu'on devra toujours l'administrer avec beaucoup de liquide pour diminuer cet effet.

Dans le sang il devient salicylate de soude (Salkowski) et est le mieux supporté par les herbivores (Nothnagel et Rossbach), à cause de la richesse de leur sang en carbonates et phosphates. Quelques auteurs ont cru à la combinaison de l'acide salicylique avec l'albumine. (Friedberger et Feser). Cette question n'est pas encore tranchée.

Comment dans le sang se comporte le sel salicylique et quel est le mécanisme de son action? Le CO_2 du sang est-il capable de dégager l'acide salicylique de ses sels? (Binz.) C'est peut-être possible quand le CO_2 est en excès dans le sang, comme dans l'asphyxie, une large et vive inflammation de plusieurs tissus. L'acide salicylique mis en liberté agirait alors comme bactéricide; mais en général ce phénomène chimicobiologique ne se réalise pas. Peut-être y aurait-il là, dans le dit phénomène, un moyen d'expliquer l'effi-

cacité du salicylate dans le rhumatisme articulaire généralisé.

Quelle est l'action générale du salicylate de soude sur nos tissus et nos organes? Il a évidemment une action antithermique, peu marquée chez l'homme sain mais plus marquée dans l'état fébrile. Cette action antithermique, selon Köhler, dépendrait de la diminution de la pression sanguine et du ralentissement cardiaque; selon Riess de la dilatation artérielle périphérique et de l'évaporation cutanée de la sueur; mais on a vu des cas d'hypothermie alors que la sueur faisait défaut. — Selon d'autres il opérerait une modification protoplasmique et diminuerait ainsi les oxydations organiques : la quantité d'urée en effet diminue dans l'urine sous l'influence du salicylate (Salomé), mais cette diminution est au contraire consécutive à une augmentation des combustions et à une augmentation de l'azoturie (Virchow, Schmiedeberg).

Une autre explication de l'action antithermique serait celle-ci : au milieu des tissus enflammés l'acide salicylique serait mis en liberté par le CO_2 en excès et agirait, comme antizymotique, sur la cause pyrétogène elle-même.

Enfin l'action de l'acide salicylique ou plutôt de son sel, dit Dujardin-Beaumetz, est très analogue à celle du sulfate de quinine et il est probable que c'est en agissant sur les centres

thermogènes qu'il abaisse la température. Cette action serait donc nerveuse, irait de pair, comme pour la quinine et l'antipyrine, avec une diminution de la sensibilité. La salicylate a d'ailleurs, comme nous le verrons, les autres inconvénients de la quinine et son administration irréfléchie n'est pas sans dangers.

L'acide salicylique est *sudorifique* (dilatation capillaire périphérique), *sialagogue* et *diurétique*. (Armin Huber.) Il s'élimine en partie comme salicylate de Na et en partie comme acide salicylurique ou oxyhippurique (combinaison avec le glyco-colle comme pour l'acide benzoïque). Une élimination trop forte provoque même un état irritatif des reins et l'albuminurie (L. Brunton). On le retrouve aussi dans la salive. Leineweber retrouva l'acide dans l'estomac après une injection sous-cutanée de salicylate de Na.

Sur le *système nerveux* il détermine des bourdonnements d'oreilles, de la surdité, du vertige, de la céphalalgie, même de l'ivresse et du délire en même temps qu'une diminution de la sensibilité.

On a encore constaté le myosis et une diminution de la vue.

Sur la *circulation et la respiration*, par de faibles doses, on constate l'effet suivant : ralentissement du pouls et du rythme respiratoire en même temps qu'une légère augmentation de la

tension sanguine (Maragliano). A fortes doses l'acide salicylique paralyse le cœur par une action directe dépressive sur son tissu musculaire ou ses ganglions; la tension sanguine tombe; la respiration se paralyse également et l'on voit survenir le collapsus (Schmiedeberg). La température s'abaisse de 3°, 4°.

Dans les *premières voies*, comme antiferment et agent irritant, il détermine assez aisément des troubles de l'estomac et contrarie l'appétit; mais il arrête aussi les fermentations putrides anormales; il paraît activer la sécrétion biliaire et fluidifier la bile (L. Brunton).

Sur la *nutrition générale* il agit comme désassimilateur de l'albumine (Virchow, Byasson, Wolfsohn); aussi constate-t-on, sous l'influence de l'acide salicylique une augmentation d'élimination de l'azote et de l'acide urique. L'augmentation de l'azoturie ne serait cependant pas constante, et même Salomé et Horbaczewski auraient constaté une diminution de l'azote.

Contre-indications : Symptômes cérébraux, dyspnée, affections cardiaques et rénales.

La mort par doses excessives serait due à l'asphyxie par paralysie des terminaisons du nerf vague dans le poumon et arrêt de la respiration.

Le **salicylate de soude** forme une poudre blanche cristalline, soluble dans l'eau et l'alcool.

Le $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$ colore la solution aqueuse en rouge-brun ou en violet quand la solution n'est que de 1 ‰. On reconnaît la pureté en l'agitant avec $\text{H}_2 \text{SO}_4$: si le salicylate renferme d'autres corps organiques, l'acide se colore fortement. Le salicylate n'est pas antiseptique. Il convient pour les usages internes et généraux, est d'un tiers plus faible que l'acide et mieux supporté par l'estomac.

Usages thérapeutiques de l'acide et de son sel de sodium. Pour l'usage topique et antiseptique externe on utilise l'acide 3 à 10 ‰ sous forme liquide, en pommades et onguents ou en poudres composées, 1-4 sur 30 d'excipient ou de poudre inerte.

Pour l'usage interne et général on préfère ordinairement le sel parce qu'il est moins irritant, mieux supporté et mieux résorbé. On l'a surtout recommandé contre le *rhumatisme articulaire aigu*, contre lequel on lui a longtemps reconnu une véritable action spécifique comme à la quinine contre la malaria. Il tend aujourd'hui à être prouvé que cette action n'est nullement spécifique contre la cause rhumatismale mais simplement antipyrétique et antidouloureuse comme pour l'antipyrine et d'autres corps aromatiques. Il n'a que peu ou pas d'effet contre les localisations séreuses du rhumatisme. On commence par une forte dose de salicylate coup sur coup (1 gr. par heure); après l'administration de 10, 20 grammes, on se contente de

continuer par 2, 3 grammes tous les jours pendant une huitaine (Nothnagel et Rossbach, Merkel, Senator). Il est beaucoup moins actif contre le rhumatisme chronique et même, dans le rhumatisme aigu, son effet fait quelquefois défaut. Si le rhumatisme alors ne cède pas mais que la fièvre a disparu, Sénator recommande d'injecter aux environs des articulations douloureuses par voie hypodermique une solution d'acide phénique 3 ‰, d'après la méthode de Kunze (3 seringues à 3 articulations par séance).

Le salicylate s'est montré actif dans les diverses *névralgies d'origine rhumatismale*.

Comme *antipyrétique* il a donné des résultats dans le rhumatisme articulaire aigu, la fièvre typhoïde, la pneumonie franche, la tuberculose miliaire. Pour réussir il faut des doses massives administrées dans la période de rémission. Pour avoir plus d'effet on l'associe même à la quinine (Buss). Contre la *fièvre intermittente* son effet est de loin inférieur à celui de la quinine.

Dans la *goutte aiguë* il convient bien comme analgésique, désassimilateur, diurétique.

On l'a encore recommandé dans le *diabète*, le *calcul hépatique* (fluidifiant biliaire), la *chorée* (relation avec le rhumatisme), la *céphalalgie nerveuse*, l'*hémicrânie*, la *sténocardie*, le *tétanos traumatique*, la *pleurésie*, l'*angine aiguë*, les *maladies d'estomac* avec fermentation anormale, la *dysentérie* et enfin contre le *tania* (acide).

Comme topique nous devons encore citer l'efficacité de l'acide dans la *coqueluche* en inhalations et insufflations, la *diphthérie* (Letze-
rich), contre les *verrues* et les *cors* (dissolvant
de l'épiderme. — Collodions podophylles)

Doses : 1) de l'acide : à l'intérieur 0,50 ctgr.
à 5 grammes dans du pain azyme et en le faisant
suivre de beaucoup de liquide; à l'extérieur,
en chirurgie, on utilise des solutions aqueuses
à 1 sur 300, de l'ouate 4 et 10 $\%$, de la jute
salicylée; en dermatologie liminents et onguents
4—10 $\%$.

2) Du sel sodique : à l'intérieur de 1 à
10 gr. par jour.

Outre le sel sodique on a recommandé en
thérapeutique les sels salicyliques suivants, qui
outre la modification qu'y apporte l'élément sali-
cylique, ont les propriétés de leurs bases y
renfermées et qu'on verra souvent avec plus
d'avantage lorsqu'on traite de ces dernières :

Salicylate de bismuth { antiseptiques intestinaux.
Salicylate de chaux {

Salicylate d'ammonium { appréciés par les dosimè-
Salicylate de fer { tres (Lamy, Laura).
Salicylate d'antimoine {

Salicylate de bore : antiseptique. (3 borax
et 3 ac. Salicyl. $\%$.)

Salicylate de zinc : 1 $\%$ en injections, com-
presses comme antiseptique, astringent.

Salicylate de Hg. antiseptique, antisyphilitique.

Salicylate de quinine, antipyrétique, anti-rhumatismal. Doses de la quinine.

Salicylate de lithine, antigoutteux. Dose du benzoate et la carbonate de lithine.



C'est une combinaison de l'acide salicylique et du phénol ou salicylate de phényle, produite par Nencki et introduite en thérapeutique par Sahli (1887).

Caractères physiques et chimiques : C'est une poudre blanche, cristalline, d'odeur agréable aromatique, presque insipide à cause de son peu de solubilité dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, les huiles grasses. Sa solution alcoolique se colore en violet par Fe_2Cl_6 , mais par contre, quand la solution de salol est ajoutée à une solution de Fe_2Cl_6 , elle ne provoque qu'un trouble nuageux dans cette solution. — Avec l'eau de brome on obtient un précipité blanc de salol monobromé, qui cristallise en longues aiguilles dans l'alcool. Par les alcalins il se scinde en 2 sels : salicylate et phénate.

Action physiologique. Le salol traverse en grande partie l'estomac sans décomposition et sans absorption (selon Sahli cependant une partie s'y laisserait décomposer) et ce n'est que dans l'intestin qu'il est scindé, sous l'influence du suc pancréatique en acide salicylique et

phénol; il s'y absorbe et se retrouve comme salicylate et phényl-sulfate dans les urines (Nencki).

Le salol ne serait donc pas irritant pour l'estomac. Il a les propriétés de l'acide salicylique sans ses désavantages comme antipyrétique, antiseptique, antirhumatismal. Il ne provoque pas de bourdonnements d'oreille, n'a pas d'influence marquée sur le cœur ni sur la respiration, ne provoque pas de sueurs profuses.

Toutefois certains auteurs prêchent la prudence vis-à-vis de ce produit, à cause de la possibilité d'une intoxication phéniquée (Kobert). Sahli le regarde comme non dangereux, même à la dose de 20 grammes par jour. Nussbaum le dit plus dangereux que le salicylate.

Comme l'acide salicylique il augmente la désassimilation de l'albumine (Kumagawa).

Usages thérapeutiques. Il s'emploie comme *antipyrétique* dans les mêmes maladies où est indiqué l'acide salicylique, mais il serait souvent plus infidèle que ce dernier (Köster); item comme *antirhumatismal* et *antinévralgique*; comme antiseptique intestinal dans les *diarrhées putrides*, la *dysentérie*, le *choléra* (Hueppe, Loewenthal) à cause de sa décomposition et absorption seulement au niveau de l'intestin; comme *désinfectant de la bouche et dentifrice* (1/2 cuiller à café dans un excipient aromatique; solutions alcooliques ad hoc); enfin comme *désin-*

fectant des voies urinaires dans le catarrhe vésical, la cystite gonorrhéique, les pyélites.

En chirurgie et dermatologie il remplacerait avantageusement l'acide salicylique ou l'iodoforme et se recommanderait surtout dans les *brûlures*.

Doses. Intérieurement en poudre ou dans du pain azyme 1-3 gr. et plus, même 5-8 gr. par jour. Extérieurement en solutions onguents (10 %) comme l'acide salicylique. Kober dit qu'on ne peut le mélanger à la graisse ni à la solvine, car l'acidité de ces corps en empêche la décomposition et l'action.

Acide diiodosalicylique. $C_6H_2I_2(OH)COOH$.

A dose de 1,50 gr. à 4 gr. par jour il serait analgésique et antithermique, modérateur du cœur et de la circulation. A dose toxique il arrête le cœur en diastole. C'est extérieurement un antiseptique, antifermentescible parfait; même, pris à l'intérieur il serait souvent plus actif contre le rhumatisme et d'autres affections que l'acide salicylique et le salicylate de soude. Il devrait ses excellentes propriétés à l'association de l'Iode antiseptique avec un autre antiseptique énergique, l'acide salicylique, et hériterait ainsi des vertus de l'un et de l'autre. Aussi Eichhoff fait-il avec le dérivé iodé de l'acide salicylique des essais, en ce moment, contre diverses maladies cutanées

superficielles, ulcéreuses, diathésiques etc.... de même qu'avec le dérivé iodé de l'acide phénique et du thymol ou aristol. (V. P. L.).

Acide dithiosalicylique. $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 (\text{OH}) \text{COOH} & \text{S} \\ & > \text{S} \\ \text{C}_6\text{H}_5 (\text{OH}) \text{COOH} & \end{matrix}$

Le sel sodique de cet acide est un corps blanc très soluble dans l'eau, que Linderborn, Hueppe, Assaky recommandent comme substitutif du salicylate de soude, dont il n'aurait pas les inconvénients mais tous les avantages voire même celui d'une activité plus grande.

Dose : 0,50 à 1 gr. par jour.

Essence de Wintergreen. (*Gaultheria procumbens*-*Ericacées*.)

Elle renferme 90 % de salicylate de méthyle, qui possède les propriétés du salicylate de soude. Elle sert surtout à aromatiser des potions. Plusieurs gouttes dans la journée.

Salicine $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_7$.

Caractères physiques et chimiques. C'est un glucoside extrait de divers saules et peupliers. Il constitue des aiguilles brillantes, solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther. Ses solutions se colorent en rouge par l'acide sulfurique. Sous l'action des ferments, par ex. de la salive, la salicine se dédouble en saligénine (alcool sali-

cylique) et glucose. La saligénine par oxydation devient acide salicylique.

La salicine se retrouve dans les urines en partie non changée, en partie décomposée en saligénine, acides salicylique et oxyhippurique (Lauder Brunton).

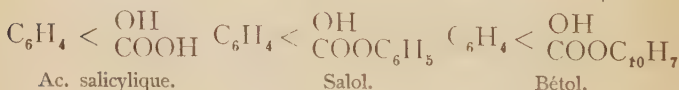
Action physiologique. Elle a une saveur amère, peu d'action sur les ferments et les microbes et trouble la digestion. L'homme en supporte de fortes doses (30 gr.) (Ranke). Mais par un usage prolongé elle peut provoquer des éblouissements, des tintements d'oreille, de la céphalalgie (Nothnagel et Rossbach).

Usages thérapeutiques. On l'a recommandée comme *antipériodique, antipyrétique antirhumatismale*. Elle tend à être abandonnée à cause de l'inconstance de ses effets.

Dose : 5 à 10 grammes.

Bétol ou Naphtalol.

C'est le salol où le radical phényle est remplacé par le radical β naphtyle $C_{10}H_7$.



Produit d'abord par Nencki et étudié au point de vue thérapeutique par R. Kobert et Sahli.

Caractères physiques et chimiques. C'est une poudre cristalline sans saveur ni odeur, insoluble dans l'eau et la glycérine, difficilement soluble dans l'alcool à froid, mais bien dans l'éther, la benzine et les huiles grasses chaudes. Corps assez stable de réaction neutre.

Sa solution alcoolique (faite à chaud) se colore en violet par Fe_2Cl_6 dilué. Le mélange interverti ne donne qu'un léger trouble laiteux (absence d'acide salicylique libre).

Dix centigrammes bétol en présence de 2, 3 grammes H_2SO_4 deviennent jaune-citron; brun-olive par HNO_3 (caractère différentiel d'avec le salol).

Impur il devient bleu ou rouge à la lumière.

Action physiologique et usages thérapeutiques. Kobert le recommande pour remplacer le salol, parcequ'il est moins toxique que ce dernier, le naphтол étant moins toxique que le phénol. De plus, Kobert prétend que le bétol est moins irritant pour l'estomac que le salol parce qu'à l'encontre de ce dernier, il ne se décompose nullement au niveau de l'estomac. Le suc pancréatique et intestinal le décomposent en acide salicylique et naphтол.

Il est peu antiseptique comme tel. Il renferme 10 % d'acide salicylique en moins que le salol. Un de ses désavantages est de se laisser difficilement décomposer par les ferments intestinaux, d'où nullité de l'action générale de l'acide

salicylique (Sahli). Il agit alors comme désinfectant intestinal. Malgré sa décomposition, le naphthol s'absorbe également très difficilement (Lépine). L'absorption est encore plus difficile dans les fièvres infectieuses (absence de suc pancréatique et intestinal).

A part les réserves, les usages seraient les mêmes que pour le salol (Kobert). Ainsi on l'utilise dans le *rhumatisme articulaire aigu*, le *catarrhe vésical*, la *cystite blennorrhagique*, enfin comme *désinfectant intestinal*.

Extérieurement, en chirurgie et dermatologie, à cause de sa valeur antiseptique faible et de sa décomposition difficile en ses facteurs, il n'a été l'objet que de peu d'essais. Le bétol ne se laisse pas décomposer par les microbes septiques, tandis que le salol se scinde sous leur influence.

Doses. 0,50 ctgr. à 2 gr. et même plus par jour surtout en poudres dans du pain azyme.

Acide crésotinique ou oxytoluique ou méthylsalicylique $C_6H_5-CH_3-OH\ COOH$.

Kolbe lui trouva des propriétés antiputrides et Buss avec 6 à 8 gr. obtint une action antipyrétique, accompagnée de bourdonnements d'oreille sans autres inconvénients. Gatti prétend qu'avec 3 prises à intervalle d'une 1/2 heure de 1.0-1.8 gr. administrées le matin dans l'apyrexie, il obtient une remission fébrile plus durable

qu'avec la quinine. Le pouls est tantôt ralenti, tantôt accéléré et chez les typhoïdiques on vit quelquefois une aggravation de l'état soporeux.

Le produit, employé par Buss, Gatti, serait un mélange en proportions très-variables d'acides ortho-, méta- et para-crésotinique, acides qui auraient chacun une action variable.

Il existe en effet trois acides crésotiniques, comme il y a trois crésols, auxquels ces acides correspondent comme l'acide salicylique au phénol.

Demme a récemment contrôlé l'action de ces trois variétés pures et trouva que le composé *para* est le plus actif. Le *méta* serait moins actif et l'*ortho* serait dangereux à cause de la paralysie cardiaque, qu'il produit même à petite dose.

Acide paracrésotinique et son sel de Na.

Caractères physiques et chimiques. L'acide libre se présente en cristaux aciculaires, se sublimant et se volatilissant avec la vapeur d'eau, peu solubles dans l'eau froide, plus facilement dans l'eau chaude et aisément dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, se colorant en violet-bleu par Fe_2Cl_6 .

Le sel sodique constitue une poudre cristalline, à saveur amère, insoluble dans l'eau froide, à réaction chimique comme l'acide.

Action physiologique. Chez les animaux à

sang chaud, il y a diminution de la fréquence du pouls et de la respiration en même temps qu'abaissement de la tension sanguine.

Chez l'homme des doses de 6 à 8 gr. sont bien supportées. On constate une dilatation vasculaire périphérique et de la sueur, pas d'abaissement de température ni de troubles gastriques.

L'élimination, d'après Lœsch, se fait en partie comme crésotinate, en partie comme combinaison glycuronique.

Usages thérapeutiques. On emploie le sel de Na comme le salicylate, mais surtout chez les enfants, dans le *rhumatisme articulaire aigu* (moindres inconvénients congestifs), la *pneumonie lobulaire*, la *fièvre typhoïde*, le *catarrhe gastro-intestinal aigu*.

Doses. Chez enfants, de 0,50 gr. à 4,5 gr. selon l'âge. Chez adultes, comme le salicylate.

Acide oxynaphtoïque ou hydroxynaphtoïque.



Variétés α et β , produites en chauffant le sel sodique du naphтол dans un courant de CO_2 et sous pression.

L'acide se laisse précipiter de ses sels par les acides minéraux et l'acide acétique.

Caractères physiques et chimiques. L'acide α

se présente en poudre blanche, sans odeur ni saveur, irritant fortement les muqueuses, insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, l'éther, la benzine et les alcalins. La solution alcoolique, après évaporation de l'alcool, laisse déposer des aiguilles blanches.

Le sel sodique α forme des lamelles incolores, de réaction neutre, solubles dans l'eau notamment à chaud, se décomposant lentement à la température ordinaire, brunissant et prenant une réaction alcaline.

Les composés α se colorent en bleu par $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$; la coloration bleue devient verte en solution étendue; en présence de HNO_3 concentré ils deviennent violets, puis bleus et enfin passent au rouge (caractère distinctif des composés α).

L'acide variété β a à peu près les caractères de l'acide α , se colore en bleu par $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$ mais présente une saveur amère et, traitées par HNO_3 , ses solutions deviennent jaunes, puis vertes.

Action physiologique et usages thérapeutiques. L'action fut surtout étudiée par Lübbert et par Ellenberger et Hofmeister, qui en font la description suivante : La vertu antiseptique de l'acide α est très marquée. Il empêche le développement des bactéries de la putréfaction à 1 sur 20000; tue à 1 sur 1200 les bactéries de l'air tombant dans un liquide de culture, qui reste stérile, s'il est mélangé à cette propor-

tion d'acide α oxynaphtoïque; à 1 sur 600 il arrête un commencement de putréfaction et à 1 sur 300 il coupe net la putréfaction dans la pleine période de son développement.

Les sels alcalins de l'acide α sont beaucoup moins antiputrides que l'acide lui-même mais ont cependant cette propriété, tandis que le salicylate de soude n'a plus aucunement la propriété antiseptique de l'acide salicylique. En solution de 1 sur 400 ils ralentissent encore mais n'empêchent pas complètement le développement des bactéries de la putréfaction.

L'acide α oxynaphtoïque est donc un antiseptique plus énergique que l'acide phénique et salicylique.

L'acide β et ses sels ont à peu près les propriétés physiologiques des mêmes composés α , mais ils ont une vertu antiseptique moindre que ces derniers.

Pris à l'intérieur, dans les premières voies 0,50 ctgr. à 1 gr. ne contrarient pas la digestion gastrique. Absorbés les composés α et β ne se décomposent pas dans le sang et se retrouvent dans les urines (réactions caractéristiques). Le β est moins actif et moins toxique que l' α . A cause de leur non décomposition dans le sang ces composés paraissent pouvoir produire de l'effet contre les maladies infectueuses générales. Extérieurement sur la peau ils n'exercent pas d'action irritante et se sont montrés très actifs, entre

les mains d'Ellenberger et Hofmeister, contre l'acarus de la gale du chien.

Au niveau de l'estomac ils combattent les fermentations anormales. Ils ont une action antipyrétique et en s'éliminant par les urines ils déploient leurs effets sur les reins et les voies urinaires. Il faut ici une certaine prudence, car on les a vu provoquer l'albuminurie. Leur composition et action analogue à celle de l'acide salicylique font penser qu'ils seront un jour utilisés contre le rhumatisme articulaire aigu.

Il faut administrer l'acide oxynaphtoïque en solution étendue à cause de son action irritante sur la muqueuse gastrique. Il est toxique à fortes doses, mais on peut dire autant de bien d'autres aromatiques et notamment de l'acide phénique, qui est toxique à une dose moindre que l'acide oxynaphtoïque.

Ce sont des corps à étudier cliniquement pour leur action antipyrétique, antirhumatisme, antiseptique locale et générale, antiparasitaire, anticatarrhale des voies génito-urinaires. Le sel de soude serait même un excellent désinfectant intestinal (Ellenberger et Hofmeister).

Doses. Non encore fixées. Intérieurement, d'après les expériences sur les animaux, plusieurs décigrammes ne seraient pas toxiques pour l'adulte.

Extérieurement, on a employé un collodion

0,5 sur 100, de l'ouate à 1 " / 100, de l'onguent à 1 sur 10 de vaseline.

Acide cinnamique ou phényl-acrylique $C_9H_8O_2$



Ce corps existe à l'état naturel dans les baumes de tolu, de Pérou, le styrax et le Benjoin. Il a été également réalisé par synthèse. C'est un corps solide cristallin, représentant un produit de substitution d'un hydrocarbure aromatique non saturé, le *styrôle* ou *cinnamène*

ou encore phényl-éthylène $\begin{array}{c} \text{CH.C}_6\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{CH}_2. \end{array}$

L'acide cinnamique en s'oxydant dans l'organisme se transforme en acide benzoïque et a les propriétés de celui-ci. Pas employé.

Ethers glycérinés des acides phénique, benzoïque, salicylique etc... correspondant aux huiles et graisses de la série grasse, qui sont des éthers glycérinés d'acides gras : oléique, palmitique, stéarique, butyrique etc...

Selon O. Schmiedeberg, ces éthers aromatiques de même que les graisses passeraient sans altération par l'estomac jusque dans l'intestin. Là ils se saponifieraient sous l'influence des alcalins, l'acide serait mis en liberté et la résorption s'en opèrerait lentement. Selon Blank

et Nencki ce serait le ferment pancréatique, qui réaliserait cette scission. L'acide séjournerait donc assez longtemps dans l'intestin pour y opérer la désinfection, qui, d'après les vues de Bouchard, aurait une action très avantageuse dans certaines maladies infectueuses du tractus intestinal. Ensuite on le retrouverait dans le sang et les urines et l'effet général, quoique plus lent, serait encore le même.

Nous ne nous rappelons pas que ces corps aient été prescrits, mais ils méritent l'attention du praticien.

Acide gallique ou triphénolique $C_6H_2(OH)_3COOH$.

Aiguilles fines, soyeuses, se dissolvant dans 100 parties d'eau froide, plus soluble dans l'eau bouillante, l'alcool et l'éther. Sa saveur est acide, styptique; à 220° il se décompose en pyrogallol et acide carbonique.



Action physiologique. Il ne coagule pas l'albumine, n'est pas antiputride ni antiferment, ne tanne pas, mais dilate les vaisseaux au contact. Il s'absorbe facilement et exerce une action déprimante sur la respiration et le cœur. On observe même de l'irrégularité cardiaque. Il s'élimine par les urines, qui, sous son influence, peuvent devenir vertes-noires. On a trouvé cepen-

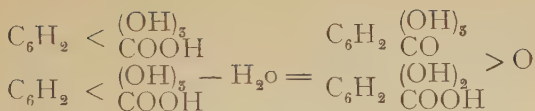
dant que 2 à 4 gr. étaient bien supportés par l'homme (Nothnagel et Rossbach).

Usages thérapeutiques. Il serait superflu. On l'a cependant prescrit à dose de 0,50 à 0,60 ctgr. par jour dans l'*hémoptysie* et l'*albuminurie*.

Acide tannique ou digallique $C_{14}H_{10}O_9$.

On entend surtout par là le tannin extrait par l'éther de la noix de Galle. Cependant bien d'autres plantes, comme nous le verrons, renferment des tannins. On en distingue surtout deux grandes classes : Ceux qui par distillation donnent le *pyrogallol* et par Fe_2Cl_6 se précipitent en *noir-bleu* et ceux qui par distillation donnent la *pyrocatéchine* et par Fe_2Cl_6 se précipitent en *vert*. Leur action physiologique cependant est la même.

Caractères physiques et chimiques. Le tannin représente une substance d'un blanc-jaunâtre, légère, d'une saveur astringente sans amertume, inodore, très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool et insoluble dans l'éther pur (Ph. B.) Il a une réaction fortement acide. Le tannin, en effet, quoique certains chimistes le regardent comme un glucoside, (parce qu'avec les acides étendus il produit de l'acide gallique et du sucre) paraît être l'acide digallique ou le gallate gallique.



C'est à la fois un acide, un phénol et un éther phénolique (Henry, de Louvain).

Action physiologique. Les acides tanniques divers et notamment le tannin officinal (provenant de la noix de galle) forment avec l'albumine et la gélatine des précipités, qui sont des combinaisons fixes, difficilement solubles dans les divers agents chimiques excepté dans l'acide acétique dilué, l'acide lactique et les alcalins, et inattaquables par les germes de la putréfaction. Cette action leur est propre avec les métaux lourds, dont les sels solubles forment les mêmes combinaisons plus ou moins fixes (nitrate d'argent, alun, sulfates de Cu, et de Zn, acétate de plomb, bichlorure de mercure, perchlorure de fer). C'est cette propriété chimique qui explique pour les tannins, comme pour les sels métalliques cités, l'action astringente, tannante et caustique même à forte dose; l'action styptique, coagulante du sang; l'action antiseptique et enfin l'action antiphlogistique.

Le tannin est donc 1° *astringent*, c'est-à-dire qu'il augmente l'épaisseur, la résistance, la sécheresse et l'état de contraction des tissus avec lesquels il entre en contact; qu'il empêche la sortie exosmotique des matériaux nutritifs

et sécrétoires se rendant du sang aux tissus; qu'il diminue la sensibilité, la chaleur, la couleur, l'excitabilité musculaire et les réactions réflexes des tissus. Cette action astringente dépend de la propriété connue des tannins de former avec l'albumine des combinaisons fixes, sèches. Il faut déjà une certaine dose pour voir s'effectuer cet effet astringent. On croyait autrefois que ce mécanisme était dû à une action vasculaire, mais on sait aujourd'hui que ce n'est qu'à très faible dose que le tannin contracte les vaisseaux. Au delà de 1 % il les dilate.

À dose plus forte, l'action astringente devient un véritable tannage; le protoplasme se trouble, se coagule, se dessèche et meurt, ce qui fait qu'à doses fortes on voit survenir une véritable action caustique, de la réaction inflammatoire et de l'ulcération.

2° *Styptique, hémostatique* : Il coagule au contact direct l'albumine du sang. L'action constrictrice vasculaire, qu'il exerce à faible dose, ne suffit évidemment pas pour expliquer l'arrêt d'une hémorrhagie.

L'action coagulante de l'albumine commence par 1 % de tannin; à 5 % il forme un caillot compacte. Ce caillot adhère fortement et ne se laisse pas enlever en bloc, contrairement à ceux produits par AgAZO_3 et Fe_2Cl_6 (Heinz). Des essais sur des hémorrhagies provoquées à l'oreille du lapin démontrèrent que, pour arrêter

une hémorrhagie capillaire, il faut une proportion d'acide tannique de 10 %, et pour arrêter une hémorrhagie veineuse, une solution saturée (Heinz).

3° *Antiseptique*. L'action antiseptique n'est pas très-prononcée, plus cependant que pour l'acide gallique. Elle dépend d'un côté des modifications protoplasmiques de nos tissus et de l'autre côté de la même altération protoplasmique des germes. Comme topique sur les plaies, outre l'action germicide, le tannin a l'avantage de coaguler le pus et de favoriser la cicatrisation par la formation d'une couche protectrice.

4° *Antiphlogistique*. Il l'est tout d'abord à titre d'antiseptique, mais à faible dose (solutions de moins de 1 %), il exerce en outre sur les capillaires sanguins une action vaso-constrictive. Cette action est purement locale et se produit encore après les lésions du centre vaso-moteur. De 1 à 20 % au contraire il produit la dilatation vasculaire, précédée d'une contraction passagère, d'autant plus courte que la dose est plus élevée (Cloëtta-Filehne, Heinz). On s'explique ainsi aisément pourquoi plusieurs auteurs regardèrent le tannin comme exclusivement dilatateur (Rosenstirn, Kikentscher, Rossbach), c'est qu'ils avaient fait leurs expériences avec des doses trop fortes (expériences sur le mésentère de grenouille).

Le tannin empêche la migration des globules blancs, quand la réaction inflammatoire n'a pas commencé et arrête cette migration au milieu de l'inflammation. Cette action est indépendante de la contraction vasculaire (doses constrictives).

Des solutions plus fortes produisent l'inflammation au lieu de la combattre et lèsent les tissus, d'où même gangrène superficielle.

L'arrêt de la diapédèse des globules blancs pourrait s'expliquer par une paralysie de ceux avoisinant la paroi vasculaire, mais cette action est peu probable parceque l'astringent se trouve entraîné par le courant sanguin. Les globules déjà migrés subissent cette l'influence, mais pour ceux renfermés à l'intérieur du vaisseau il est plus à penser qu'il s'agit d'une altération de la paroi vasculaire, d'une modification protoplasmique du ciment (Kittsubstanz) des cellules endothéliales, qui empêche alors la sortie du leucocyte.

Pris par l'estomac, le tannin provoque déjà dans la bouche son action astringente (V. P. H.). Dans le réservoir gastrique il favorise, à faible dose (dose renfermée dans le vin, café, thé), la digestion, probablement en influençant les muscles lisses favorables à la résorption (Cloëtta-Filehne).

A plus forte dose l'appétit et la digestion s'altèrent par précipitation de la pepsine et même à trop fortes doses on voit survenir

des vomissements, de la boule épigastrique, de la douleur, de l'inflammation et même la nécrose superficielle et l'ulcération de la muqueuse.

Dans l'intestin, à petites doses, il constipe; en effet les vaisseaux se contractent, la résorption est favorisée, les sécrétions diminuent, le contenu circule plus difficilement par suite de la sécheresse et peut-être aussi de l'exagération du tonus des fibres circulaires de l'intestin. Ajoutons-y encore son action antiseptique et anesthésique. Ce serait donc encore toujours, malgré certains avis contraires, un excellent médicament antidiarrhéique. On a dit qu'il était inactif dans l'intestin parce qu'il s'y trouve à l'état de tannate; mais des expériences récentes de Heinz prouvent que ce dernier a la même action que l'acide sur la circulation. Un désavantage c'est que sa résorption rapide ne permet pas son cheminement dans une assez grande partie de l'intestin. Aussi, quand on veut obtenir l'action sur l'intestin, vaut-il mieux de prescrire un médicament composé, renfermant le tannin mélangé à des matières gommeuses, muqueuses, colloïdes, qui l'enveloppent et le retiennent. A doses trop fortes on voit survenir l'irritation intestinale et la diarrhée.

Comment le tannin s'absorbe-t-il? En partie dans l'estomac (réaction acide) comme tannate de peptone et pour le reste comme tannate alcalin au niveau du duodénum et de l'intestin (réaction alcaline).

Dans le sang il circule comme tannate alcalin qui n'est plus capable de coaguler l'albumine, et n'a que peu d'influence sur les divers systèmes. Une partie cependant se transforme en acide gallique ou triphénolique ou bien en pyrogallol ou triphénol et se retrouve ainsi dans l'urine (Wöhler et Frerichs). Un peu de tannin libre est même souvent rencontré dans cette dernière (Schulten). Serait-ce un produit de restitution par action des acides du rein sur le sel tannique? (Binz.)

Les auteurs disent en général (Nothnagel et Rossbach, Schmiedeberg) que les sels alcalins de l'acide tannique n'ont pas l'action vasculaire du tannin. Heinz essaya le tannate de Na sur le mésentère de grenouille et trouva que 0,25 à 1 % produisent la contraction vasculaire, 1 % la dilatation. Donc comme le tannin est résorbé comme tannate, on peut admettre une action constrictive à distance.

Kikentscher trouva une contraction des artères linguales de la grenouille en injectant 1 gramme d'une solution 5 % dans le sac lymphatique du dos. Heinz constata le même effet par injection de 0.01 à 0.1 ctgr. de tannin et de tannate.

Comment agit ce tannin? Kikentscher crut à une action excitante sur le centre vasomoteur central; mais des essais sur la tension sanguine démontrèrent le contraire, c'est-à-dire

l'existence de la paralysie du même centre. Donc, le tonus artériel s'abaisse et si la quantité de sang était suffisante, elle produirait la dilatation, mais comme cette quantité est trop minime, il se produit une contraction artérielle par vide. Même constatation chez le lapin. Donc le tannin ne provoque pas une contraction artérielle générale, tandis qu'il agit localement sur les reins et la vessie il peut agir comme restricteur des capillaires par le tannate éliminé par les urines, dont il diminue la quantité.

Les effets généraux du tannin sont quasi nuls; tout au plus ralentirait-il la respiration et pourrait-il produire de l'irrégularité cardiaque, comme l'acide gallique.

Usages thérapeutiques. On l'utilise *topiquement* comme coagulateur de l'albumine, styptique, protecteur, dans les *hémorrhagies*, les *ulcérations intestinales et gastriques*; comme astringent tonique dans le *relâchement des tissus et muqueuses* (comme par ex. le *prolapsus rectal et vagino-utérin*), les *engelures*; comme antiphlogistique dans diverses *inflammations superficielles du derme cutané et des muqueuses*, notamment de la muqueuse nasale, pharyngienne (*angines et pharyngites*), laryngienne (*laryngites chroniques* en inhalation, pulvérisation, insufflation), vaginale, uréthrale (*blennorrhagie*), conjonctivale (*conjunctivites diverses*). Il faut ici tenir note en même temps de son action antibactérienne. Hubert et

Cousot recommandèrent des solutions 10 % en injection nasale contre la *diphthérie*, probablement à cause de l'action microbicide, coagulante et antiphlogistique du tannin.

A l'intérieur le tannin se recommande contre les *diarrhées* notamment ulcéreuses et chroniques; mais il faut ici surveiller la digestion.

On l'a prescrit avec succès comme hémostatique dans les hémorrhagies provenant d'autres muqueuses que celles de l'estomac et de l'intestin et notamment dans l'*hémoptysie* et la *métrorrhagie*. Il ne s'agit évidemment pas ici d'une coagulation albumineuse, le tannate alcalin étant inactif. L'effet provient-il peut-être de l'abaissement de la pression sanguine et de la contraction par vide? Le tannin aurait-il ici la même influence qu'une saignée? Binz admet que le tannin, circulant sous forme de tannate alcalin, peut dans les tissus à réaction acide se reformer en tannin et y exercer l'action de celui-ci. On retrouverait ainsi le tannin aussi en partie dans les urines à l'état libre. Lauder Brunton dit qu'il arrête les hémorrhagies mais que son mode d'action n'est pas encore connu.

Il est utile contre les *inflammations rénales* et l'*albuminurie*, contre les *sucurs anormales*; enfin comme *antidote* des alcaloïdes et des métaux, avec lesquels il forme des composés insolubles.

Doses. Intérieurement 1 à 2 gr. par jour en poudres, pilules, mixture.

Extérieurement en solutions de 1 à 10 % pour des usages divers et en pommades 2-5 gr. sur 30 gr. de vaseline.

Tannate de soude. On l'improvise en ajoutant à une solution de tannin (1 à 5 pour 150 grammes) du bicarbonate de soude en quantité suffisante pour alcaliniser. Il s'absorbe plus vite et l'on obtient plus vite l'effet éloigné du tannin sur la circulation et les sécrétions.

Nous trouvons rationnel de ranger à côté de l'acide tannique, comme nous l'avons fait à propos des phénols, les médicaments de composition variable mais qui doivent leur action en tout ou en partie seulement au tannin qu'ils renferment et que d'ailleurs on ne parviendrait pas à ranger convenablement dans une autre catégorie d'agents thérapeutiques. Nous les donnons donc comme

SUPPLÉMENT A L'ACIDE TANNIQUE.

Succédanés du tannin. Produits végétaux, qui en renferment.

Noix de Galle. Ecorce et glands de chêne. La noix de Galle est constituée par des excroissances, produites sur diverses espèces de *Quercus*, à la suite des piqures d'un insecte, le *Cynips*

Gallæ. — L'écorce et les glands de chêne sont suffisamment connus. Ces divers produits agissent surtout par le tannin qu'ils renferment. On en fait des décoctés (15, 20 gr. %) utilisés pour l'usage externe, notamment à cause de l'effet astringent local.

Glands de chêne torréfiés. Certains auteurs les ont recommandés en infusion, chez les enfants, contre le rachitisme et la scrofulose. A côté de beaucoup de matières ternaires, ils ne renferment que 5 % de tannin.

Feuilles de noyer (*Juglans regia*). En décoction 10/150 gr. et en extrait 1,2 gr. Recommandés à l'extérieur et à l'intérieur contre les processus scrofuleux.

Racine de ratanhia. **Racine du Krameria Triandra** (*Pérou*). Renferme 40 % de tannin. Convient là où il s'agit d'avoir un effet du tannin sur l'intestin. Pour le reste on l'emploie là où le tannin trouve son indication. On l'emploie en infusion (15/150 gr.), en extrait (1 gr.) et teinture (2 gr.)

Cachou. *Terra Japonica*. Extrait aqueux de *l'acacia catechu* (*légumineuses*), riche en tannin, 1-2 gr. — Teinture : 1,2 gr. — On l'a dans le temps recommandé dans les altérations de la voix pour tonifier les cordes vocales.

Kino. **Suc du Pterocarpus Marsupium** (*légumineuses*). (*Malabar*). 1 gr. — Teinture : 2,4 gr. — Renf. tannin, gomme et pyrocatéchine. Utile,

prétend-on, dans les ulcérations de la partie inférieure du tube digestif.

Roses rouges. Pétales de Rosa gallica. Légèrement astringentes. L'eau de rose sert de véhicule notamment pour les gargarismes. Confection, sirop et miel de roses, à volonté, comme édulcorants.

Racine de Tormentille (*Potentilla Tormentilla*) renf. 20 % de tannin et *Racine de Bistorte*, mêmes propriétés. Décoctés, 15, 20 gr. sur 150 gr. de colature. Produits devenus inutiles.

Maronnier d'Inde. L'extrait fluide de feuilles de *castanea vesca* a été prescrit avec avantage contre la coqueluche à dose de 2, 4 gr. et plus. — L'écorce du châtaignier a des vertus toxiques et astringentes. Elle possède un alcaloïde, l'*œsculine*, qui jouit de propriétés analogues à la quinine et à la salicine. Il serait peut-être préférable de donner l'*œsculine* au lieu d'extrait de *castanea*. C'était d'ailleurs là l'opinion de Vernay, de Lyon, qui a reconnu dans l'*œsculine*, à la dose de 1 gr. par jour, un moyen utile pour guérir les fièvres paludéennes, sans fatigue aucune pour les voies digestives (Droixhe).

Ecorce de grenadier. — *Punica granatum*. (Europe du Sud.) C'est l'écorce de la racine qu'on emploie. Cette racine à côté d'une forte quantité de tannin renferme deux alcaloïdes liquides : la *pelletierine* et l'*isopelletierine*. Ces alcaloïdes sont de forts toëniacides. La présence du tannin

favorise leur action, en ce sens qu'il empêche leur résorption au niveau de l'estomac et leur action toxique et qu'il les fait pénétrer jusqu'à l'intestin, où ils peuvent développer leur action. On emploie les sulfate et tannate de pelletièreine avec ou sans addition de tannin, par prises de 0,05 ctgr. de demi-heure en demi-heure, à jeun. On va jusqu'à 0,20 et même 0,30 ctgr., après quoi l'on administre un bon purgatif. Comme symptômes toxiques on a observé avec la pelletièreine du vertige, des obscurcissements de la vue et du vomissement. *Cortex punica granati* : 60 gr. sur 200 gr. de décocté à avaler en une heure

Ecorce du saule (*salix alba*) etc... — Renferme tannin et salicine, que nous avons étudiée plus haut. Son infusion était autrefois employée comme tonique amer.

Feuilles de sauge. (*Salvia officinalis*). — Renferment du tannin à côté de plusieurs essences oxygénées. Remède vanté beaucoup au moyen-âge. Son infusion (30 gr.) est tonique, carminative, légèrement astringente. Plus employée de nos jours.

Bois de Campêche (*Hematoxylum Campochianum*). Renferme du tannin et de l'hématoxiline, matière colorante, cristalline rouge-bleu. Décoction 30-60 gr. — Extrait : 1-2 gr. A été employé dans les affections diarrhéiques et dyssentériques.

Feuilles d'Uva-Ursi. (*Arctostaphylos Uva-*

Ursi — Ericée). Renferment de l'acide gallique, du tannin et de l'*arbutine*, un glucoside. Les feuilles de raisin d'ours sont astringentes et diurétiques. On les emploie surtout dans le catarrhe de la vessie et des voies génito-urinaires en général. Son action est due probablement à l'arbutine. Celle-ci se transforme dans le sang en méthyl-hydroquinone, hydroquinone et sucre. L'hydroquinone se trouve dans l'urine (coloration brune) sous forme de phényl-sulfate. L'arbutine agit comme excitante et antiseptique. On a administré l'arbutine pure à dose 1 à 4 gr. Comme diurétique et antiseptique dans les *maladies des voies urinaires*. Feuilles de raisin d'ours : 10 à 50 gr. en infusion.

Geranium maculatum. — Employé, selon les Américains, sous forme d'extrait fluide. Ce serait le styptique le plus efficace connu et un véritable spécifique dans la dyssentérie, les diarrhées chroniques, les hémorrhagies diverses et les sécrétions muqueuses excessives.

Dose : plusieurs grammes par jour. Dans l'hémoptysie 4 grammes toutes les heures jusqu'à effet.

Pâte de Guarana. — Pâte sèche, préparée avec les graines pulvérisées du *Paullinia sorbilis*. Renferme 5 % de caféine et une grande quantité de tannin. On l'a administrée surtout en France, sous forme de poudre, aux doses de 0,50 à 2 gr. contre les *blennorrhées* des organes urinaires ; dans les *diarrhées*, les *céphalalgies* et la *migraine*.

Feuilles de matico. *Piper angustifolium* (*Pérou*). — Composition : une essence, un acide spécial, tannin et résine. Action styptique. Inutile.

Hamamelis virginica (*Folia*). — Renferment du tannin et un principe amer. Ce serait un constricteur vasculaire à l'égal de l'ergotine, agissant surtout sur les fibres musculaires des veines (Dujardin-Beaumetz). Extérieurement son extrait fluide serait utile contre les hémorrhoides, les engorgements de nature inflammatoire, les contusions. Intérieurement l'extrait fluide et la teinture (aux mêmes doses 2, 3 gr.) et encore l'*hazeline*, produit de la distillation de l'écorce fraîche, seraient utiles contre les hémorrhagies des diverses muqueuses. On prescrit aussi l'extrait sec : 0,05 à 0,15 ctgr.

Citons encore, pour mémoire, comme succédanés du tannin, la *racine de garance* et l'*extrait de monésia*, qui ne sont plus utilisés aujourd'hui en thérapeutique.

D'autres produits renfermant du tannin, mais en même temps des substances alcaloïdiques, plus actives, seront étudiés au chapitre de ces derniers corps. Ce sont notamment les quinquinas, le café, le thé, la noix de kola.

Une place naturelle à la fin de ce chapitre serait aussi réservée au genre *Rheum* ou *Rhubarbe*, parce qu'à côté du tannin ou acide rhéotannique, ces produits renferment d'autres substances aromatiques, notamment certains dérivés

de l'anthracène : l'acide chrysophanique (V P H.), l'acide cathartique et l'émodine.

Nous préférons cependant l'étudier plus loin, à côté de ses congénères, purgatifs aromatiques l'aloès, le séné, etc...



VII. — Huiles essentielles.

TERPÈNES ET CAMPHRES.

Les huiles essentielles de nos diverses plantes aromatiques appartiennent en général au groupe des *terpènes* et des *camphènes* ou sont un mélange de ces deux produits dont les premiers, qu'on nomme encore *éléoptènes*, sont en général des hydrocarbures aromatiques liquides, non oxygénés et les seconds, qu'on nomme encore *stéaroptènes* sont en général solides et oxygénés.

La chimie des huiles essentielles est peu connue. On croit cependant les pouvoir rattacher au noyau benzine C_6H_6 . Ainsi le cymol $C_{10}H_{12}$ est une benzine parapropylméthylique $C_6H_4 < \begin{smallmatrix} CH \\ C_5H_7 \end{smallmatrix}$ et toutes les essences ont une ressemblance plus ou moins éloignée avec ce produit. On avait cru d'abord à une variété infinie dans la composition des essences. Cela ne paraît plus vrai aujourd'hui et Walbach a pu les ramener toutes à huit grands types.

On n'a cependant pas encore fourni d'explication suffisante de la grande variété d'odeur et d'arome des diverses plantes. Ensuite les essences, répondant à la même formule, n'ont cependant pas les mêmes caractères physiques et chimiques. Il y a là une véritable isomérisie avec constitution moléculaire différente.

Le tableau suivant pourrait nous donner une idée de la relation des essences avec la Benzine :

$C_{10} H_{22}$ hydrure de décyle	$C_{10} H_{22} O$ hydrate de décyle
$C_{10} H_{20}$ décylène	$C_{10} H_{20} O$ camphre de menthe
$C_{10} H_{18}$ menthène	$C_{10} H_{18} O$ camphre de Bornéo
$C_{10} H_{16}$ terpène	$C_{10} H_{16} O$ camphre ordinaire
$C_{10} H_{14}$ cymène	$C_{10} H_{14} O$ thymol
$C_{10} H_8$ naphthaline	$C_{10} H_8 O$ naphtol
$C_6 H_6$ Benzine	$C_6 H_6 O$ phénol.

Les terpènes divers se rattachent en général au groupe $(C_5 H_8)^n$; les camphres au groupe $(C_5 H_8)^n O$. Cependant il y en a qui dévient de cette règle et répondent à une autre formule comme le menthène, le cymène, l'apiol ou camphre de persil et l'hélénine ou camphre d'aunée. D'autres essences encore ne sont pas de simples hydrocarbures mais répondent à des formules plus compliquées, quelques unes mêmes renferment du soufre.

Ainsi

essence de Wintergreen	= salicylate de méthyle
essence d'amandes amères	= aldéhyde Benzoïque
essence de canelle	= aldéhyde cinnamique
essence de moutarde	= sulfocyanure d'allyle.

Caractères physiques et chimiques des essences en général. — Les *terpènes* sont en général des corps liquides, incolores, d'une odeur plus ou moins forte et pénétrante, plus légers que l'eau, bouillant entre 150 et 200 degrés et doués d'un pouvoir rotatoire variable. Ce sont des corps à caractère basique, se combinant facilement à Hcl, formant ainsi des composés définis, cristallisables; formant même d'autre part des hydrates définis, notamment par l'action de l'acide nitrique étendu. Exposés à l'air, ces corps s'oxydent, deviennent acides et forment les *résines*. Cette oxydation se fait également à l'intérieur des plantes et souvent on y trouve les essences, mélangées à des résines, notamment dans le genre des conifères.

Le type des terpènes est l'essence de térébenthine $C_{10}H_{16}$.

Les *camphres* sont des essences oxygénées, se rencontrant à l'état naturel, soit isolées, soit dissoutes dans les terpènes.

Les essences tant oxygénées que non sont en général très volatiles, d'une odeur spécifique, insolubles dans l'eau ou solubles seulement en très faible proportion, constituant alors les eaux distillées; solubles dans l'alcool, l'éther et presque tous les dissolvants. Elles constituent souvent elles-mêmes d'excellents dissolvants pour certains corps, notamment huiles et graisses. Dans les plantes elles existent surtout dans les

fleurs et les semences, dissoutes dans le suc cellulaire ou renfermées dans certains vaisseaux ou cellules spéciales. Ordinairement dans une plante il n'y a qu'une essence, cependant certaines plantes font exception à cette règle, par exemple l'oranger.

Caractères physiologiques généraux des essences. — Localement leur action primitive est irritante, mais par leur volatilisation rapide, elles déterminent une sensation de froid et de l'anesthésie. Ce sont en général d'excellents antiseptiques par leur action destructive de la vie protoplasmique.

A l'intérieur leur action ressemble encore à celle des alcools et des éthers. Leur action à faibles doses est stimulante, excitante des divers organes; enivrante et dépressive à fortes doses. Elles diminuent, chez les animaux à sang chaud, l'excitabilité de la moëlle, sont antispasmodiques et antidotes de l'action de l'ammoniaque, de la strychnine et brucine et même de la rage (essence de tanaïsie). La circulation est d'abord accélérée, puis ralentie. Elles sont stomachiques à faible dose; irritantes, dyspeptiques et vomitives à forte dose. Elles ont une action modératrice sur certaines sécrétions muqueuses et présentent souvent une action élective sur tel ou tel organe. Elles réduisent la sécrétion purulente par une action paralysante des mouvements des globules blancs.

Dans l'organisme une partie de l'essence se détruit; le reste est éliminé comme produit d'oxydation (résines acides) par les urines et peut même, par irritation rénale, produire l'hématurie et à la longue l'inflammation rénale.

La plupart des essences, en même temps que leurs produits d'oxydation, seront étudiées avec les plantes qui les renferment et qui dans un autre chapitre devront être rangées en groupes d'après leur action physiologique dominante. Ici nous donnons l'étude des essences parfaitement définies en chimie, employées pures et dont toutes les autres ne sont que des isomères ou des dérivés, c'est-à-dire les *terpènes* et les *camphres*.

Usage thérapeutique général des essences.

On les emploie *localement*, comme stimulants, pour aromatiser des bains, comme rubéfiants, révulsifs et anesthésiques et quelques-unes même comme antiparasitaires et antiseptiques.

A l'intérieur: 1. Comme excitants du système nerveux et de la circulation.

2. Comme stomachiques.

3. Comme anticatarrhaux, antisuppuratifs des muqueuses respiratoire et génito-urinaire.

4. Comme antispasmodiques, carminatifs.

5. Comme diurétiques.

6. Comme sudorifiques.

7. Comme emménagogues, abortifs.

8. Comme galactophores

enfin 9. Comme anthelmintiques et tœnifuges.

A. — TERPÈNES.

Essence de térébenthine ou térébenthène et dérivés : Térébène, Terpine et Terpinol.

L'action des *térébenthènes* (types des terpènes) est en quelque point différente de celle des *camphres* (oxygène en plus).

Chez l'homme et les animaux à sang chaud, les térébenthènes paralysent rapidement, et même sans excitation passagère préalable, le système nerveux central, la moëlle, les centres circulatoire et respiratoire.

Les camphres au contraire excitent fortement le cerveau et la moëlle allongée, mais n'exercent pas d'action sur le centre cardiaque.

Tous deux par contre font baisser la température (Nothnagel et Rossbach). Tous deux aussi sont antiferments, antiseptiques.

Essence de térébenthine. Térébenthène. — La plus employée est celle provenant du *Pinus maritima* (térébenthine de Vénise), déviant à gauche la lumière polarisée. Non employée ici est l'*australène* (essence anglaise), provenant du *Pinus australis* et déviant à droite la lumière polarisée.

L'essence de térébenthine, $C_{10}H_{16}$, est un liquide incolore, d'une odeur aromatique spécifique, devenant jaune en s'ozonifiant et se résinifiant à l'air, peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et l'éther, constituant à son

tour un excellent dissolvant pour les huiles, les graisses, le soufre et le phosphore.

Action physiologique. — Selon Nothnagel et Rossbach on doit, dans l'étude expérimentale sur les animaux, se garder de l'injection directe de l'essence dans le sang, parce qu'elle détermine, ainsi introduite, des coagulations sanguines, des embolies et des phénomènes pulmonaires graves, qui nous induiraient en erreur sur sa véritable action physiologique. On ne peut pas oublier non plus son action locale irritante énergique sur la muqueuse gastro-intestinale et sur la peau, afin de l'administrer avec certaines précautions et de ne pas mettre sur le compte de l'action excitante nerveuse, produite par le médicament absorbé, les phénomènes attribuables à l'inflammation des premières voies, à l'excitation douloureuse etc...

Des expériences, faites avec toutes les précautions désirables, ont démontré à Nothnagel et Rossbach que l'essence de térébenthine, loin d'être un excitant du système nerveux central, en est au contraire un déprimant énergétique.

Localement le térébenthène produit une action rubéfiante, même vésiculante, quand on s'oppose à son évaporation. L'épiderme soulevé est blanc et peut céder, laissant des ulcérations superficielles.

L'essence s'absorbe par la peau intacte.

Inhalée elle irrite d'abord la trachée et les bronches, sèche ensuite la muqueuse respiratoire en restreignant les sécrétions et produisant la constriction vasculaire.

Sous forme d'inhalation et même prise à l'intérieur (car elle s'élimine en partie comme telle par les poumons) l'essence de térébenthine exercerait donc une action anticatarrhale manifeste sur les bronches, d'autant plus qu'elle possède en même temps une action antiputride, antiseptique. On doit probablement tenir ici compte de l'intervention de l'ozone, dont l'essence se charge.

Dans la bouche l'essence développe une saveur âcre et produit primitivement une salivation réflexe, qui fait bientôt place à de la sécheresse et de la soif par une action prolongée. L'appétit est diminué sous son influence et même à fortes doses elle devient éméto-cathartique et produit même dans l'estomac et l'intestin des escharres bruns-noirâtres et des hémorrhagies sous-muqueuses.

Dans le sang l'essence circule comme telle et s'élimine par le lait, la sueur et l'air. Elle passe aussitôt dans l'urine mais là se retrouve comme terpinol et développe une odeur de violette.

On y a même trouvé, après son emploi, comme après celui du camphre, la présence de dérivés glycuroniques.

Système nerveux. On n'observe pas d'exaltation psychique ni motrice au cerveau. Celui-ci se paralyse d'emblée et primitivement. La moëlle se paralyse quelquefois aussi d'emblée mais postérieurement au cerveau. Cependant certains auteurs (entre autres Kober, 1878) semblent avoir observé une exagération préalable de l'excitabilité réflexe.

Chez l'homme les principaux phénomènes observés sont, selon Nothnagel et Rossbach : de la céphalalgie frontale intense, des nausées, des bâillements, des bourdonnements d'oreille, des vertiges et du sentiment d'anxiété ; puis par des doses plus fortes de la faiblesse, de l'engourdissement, de la somnolence et enfin le coma, des convulsions par CO_2 , de l'opisthotonos.

Respiration, circulation et tension sanguine : Ralenties, déprimées, quoique cependant certains auteurs (Kober, Schmiedeberg) admettent une suractivité et une augmentation préalables.

Température, s'abaisse par fortes doses même de plusieurs degrés.

Sécrétions : la sueur et la lactation sont activées. L'urine augmente par de faibles doses ; à plus forte dose elle diminue et l'on constate une irritation douloureuse de tout l'appareil urinaire, pouvant aller jusqu'à l'hématurie (Binz) et par une action prolongée jusqu'à l'inflammation rénale (Penzoldt). A faible dose on constate une action anticatarrhale sur l'appareil urinaire comme sur l'appareil respiratoire.

L'essence de térébenthine en s'ozonifiant devient un oxydant puissant notamment pour le phosphore, qu'elle transforme en acide phosphoreux et lui enlève ainsi son action toxique. Il est évident que dans ces conditions nous parlons de l'essence ancienne, ozonifiée et non de l'essence récente, rectifiée.

L'essence même rectifiée est désinfectante, antiseptique et convient beaucoup pour l'enlèvement des crasses autour d'anciennes plaies négligées (Nussbaum).

Usages thérapeutiques. On emploie la térébenthine à *l'extérieur* comme *révulsif* et *parasiticide*; sur les *plaies* comme modificateur excitant, tonique, désinfectant.

A l'intérieur, l'essence a trouvé son utilité dans les *affections des voies respiratoires à caractère chronique et putride*. On l'administre ici également en inhalations. — Dans les *névralgies rebelles* et notamment la *sciaticque* (combinaison d'usage interne et externe). On a encore reconnu son efficacité dans la *migraine*. — Comme diurétique et anticatarrhal génito-urinaire elle trouve une parfaite indication dans les *catarrhes chroniques des voies génito-urinaires* et notamment dans la *cystite* et l'*urétrite chroniques*, la *blennorrhée*. — On l'a prescrite comme hémostatique dans les *métrorrhagies*, *entérorrhagies*, *apoplexies pulmonaires*. Elle entre dans la composition de certaines eaux hémostatiques. —

Comme *anthelminthique* et *purgative*, elle nous semble superflue. — Mélangée à trois fois son volume d'éther, elle constitue le *remède de Durante* qu'on a recommandé contre les *coliques hépatiques*. L'essence agit-elle là comme dissolvant de la cholestérine ou comme antispasmodique? On ne le sait pas trop. Cependant Prévost et Binet lui ont reconnu des vertus cholagogues. — Enfin comme antidote du phosphore, dans *l'empoisonnement phosphorique récent*, on administre l'essence ozonisée pour oxyder et neutraliser le phosphore.

Nous ne pouvons pas oublier de signaler que dans ces derniers temps on a recommandé l'essence de térébenthine dans la *diphthérie* et la *coqueluche*. Dans ces deux maladies, l'école allemande moderne prétend avoir eu des succès avec l'administration intérieure du médicament combinée aux inhalations. Elle serait un microbicide de la bactérie de Löfler et par sa présence continue dans les voies respiratoires elle contrarierait donc la vie et la culture de cette dernière.

Doses. *A l'extérieur* on l'emploie pure ou mélangée à d'autres médicaments en proportions variables.

Les formes d'administration varient également beaucoup : Liniments, onguents, emplâtres, savons, lavements, collutoires, gargarismes.

A l'intérieur on donne 0,50 ctgr. à 1 gr.

et même jusqu'à 5 gr. en émulsion, en sirop, en capsules, en gouttes dans divers excipients, surtout au moment des repas. (Trousseau et Pidoux.) Dans la diphtérie, pour en avoir une action rapide et même sous risque d'en avoir en même temps un effet irritant sur l'estomac, on l'administre par cuiller à café, deux trois fois par jour dans du lait. (Sigel, Roese, etc...)

En inhalation 2 à 20 gr. pour 100 gr. d'eau distillée.

Térébène $C_{10} H_{16}$ (?) — C'est un corps isomérique de l'essence de térébenthine, produit par l'action sur celle-ci de $1/20^{me}$ d'acide sulfurique concentré. L'acide oxydant $2H$ (H_2O), il se forme en même temps du cymène $C_{10} H_{14}$ et aussi des ditérébènes $C_{20} H_{32}$. Ce produit, de nature donc probablement complexe, constitue un liquide jaunâtre, d'odeur agréable, de réaction neutre (pur), mais s'acidifiant aisément sous l'influence de l'oxygène de l'air. Contrairement au *térébenthène* et à l'*australène*, il ne dévie pas la lumière polarisée.

Le térébène convient pour toutes les indications de l'essence de térébenthine rectifiée et a l'avantage de présenter pour l'usage interne et les inhalations une odeur bien plus agréable. Il est, paraît-il, plus antiseptique que l'essence ordinaire et se recommanderait comme tel notamment pour le pansement des *brûlures* (20 parties térébène pour 100 parties d'huile d'amandes

douces). Le pansement dans ces cas ne devrait être levé que toutes les semaines (Nussbaum).

Terpine hydratée ou hydrate de térébenthène. $C_{10}H_{16} \cdot 3H_2O$. — Elle se produit par l'action prolongée de l'eau sur l'essence de térébenthine en présence de l'alcool et de l'acide nitrique.

Caractères physiques et chimiques. Elle constitue de gros cristaux rhombiques, incolores et inodores, à saveur légèrement aromatique, solubles dans 200 parties d'eau froide, dans 22 parties d'eau bouillante, dans l'alcool, l'éther, les huiles grasses et l'essence de térébenthine chaude. L'acide nitrique y développe une odeur de jacinthe (terpinol); l'acide sulfurique y produit un précipité vert.

Action physiologique. Celle-ci est en tout semblable à celle de l'essence de térébenthine mais plus active (Germain Sée). Prise notamment en poudre elle provoque un état nauséux et donne facilement des tendances à la gastralgie, à la diarrhée et au météorisme. Elle semble le mieux développer ses effets ultérieurs en solution dans l'alcool ou la glycérine (solution faite à chaud).

A petites doses, 0,40 ctgr., elle augmente la sécrétion des bronches et l'expectoration; à plus fortes doses (1 gr.), elle tarit les sécrétions bronchiques (Lépine). De même à petites doses elle serait diurétique, mais à plus forte dose

diminueraient les urines et déterminerait l'albuminurie et l'hématurie.

Sous son influence on aurait encore constaté l'accélération de la respiration, une température plus élevée, de l'abrutissement (chez le chien), de la titubation dans la marche, une tendance à l'hémoglobinurie en même temps que, comme nous l'avons déjà signalé, des douleurs d'estomac, de la diarrhée et du météorisme.

On lui aurait reconnu le pouvoir de déterminer la mort à dose de 0,15 ctgr. au kilogr. du poids total de l'animal.

Usages thérapeutiques. On a prescrit la terpine avec succès dans les *névralgies diverses*; la *néphrite chronique*, la *cystite*; dans les affections des voies respiratoires, notamment l'*emphysème* et la *bronchite chronique*, la *tuberculose*. Dans l'*asthme* l'iode et la pyridine lui sont supérieurs.

Doses et formes : 0,50 ctgr. à 2 gr. en pilules, capsules, solution alcoolique ou glycéro-rinique.

Terpinol $(C_{10}H_{16})_2H_2O$ (Wiggers). Il est produit par l'action de l'acide sulfurique ou de l'acide chlorhydrique dilués sur la terpine.

C'est un liquide huileux, incolore, à odeur de jacinthe, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther. Il a été recommandé surtout par Guelpa et Morra comme un *anticatarrhal des bronches*. Il n'a pas d'influence ni sur le

système nerveux, ni sur le système génito-urinaire.

On l'administre en pilules et en capsules de 0,10 ctgr. chacune, 10 à 20 par jour.

La *terpine* et le *terpinol* n'ont pas du tout répondu à l'espoir, qu'on avait fondé sur eux dans la cure de la *diphthérie* et de la *coqueluche*. Ils seraient inférieurs dans ces maladies à l'essence de térébenthine, qui elle-même n'est pas parvenue à s'attirer la confiance des praticiens.

Ce serait peut-être le moment de ranger ici toute une série d'essences, qui ont une composition comparable à celle de l'essence de térébenthine et ne forment que des terpènes plus ou moins riches en carbone ou en hydrogène. Mais ces corps ne sont pas encore suffisamment isolés et connus pour permettre ainsi leur classification chimique. Par motif d'ordre et de clarté, nous préférons placer ces divers corps dans un chapitre spécial, traitant des composés aromatiques complexes et encore peu connus. Ils figureront dans ce chapitre en même temps que des essences de nature différente (essences oxygénées, aldéhydes et alcools aromatiques) et à côté des plantes qui les renferment; et nous y adopterons une classification rationnelle basée sur leur action physiologique élective : stomachiques, expectorants, vomitifs, purgatifs, etc.

B. — CAMPHRES. ESSENCES OXYGÉNÉES.

Camphre ordinaire $C_{10}H_{16}O$. C'est un produit que l'on obtient par la distillation de plusieurs plantes renfermant cette essence oxygénée. Cependant presque tout le camphre nous arrive du Japon et provient du *Laurus camphora* (Laurinées).

Caractères physiques. Le camphre ordinaire se présente en blocs cristallins, d'odeur spécifique, de consistance de cire, de saveur aromatique, brûlante. Volatil à la température ordinaire, le camphre se dissout difficilement dans l'eau, facilement dans l'alcool, l'éther, les huiles. Il se laisse bien pulvériser quand on le mélange avec quelques gouttes d'alcool.

Action physiologique. Le camphre a des propriétés légèrement antifermentiscibles et antiputrides.

Pris à l'intérieur il provoque la paralysie chez les animaux à sang froid (Nothnagel et Rossbach).

Chez l'homme il en est tout autrement. La discussion a été longtemps ouverte sur le point de savoir s'il fallait ranger le camphre parmi les excitants du système nerveux ou parmi les sédatifs, antispasmodiques. C'est ainsi que plusieurs auteurs français le considèrent comme sédatif, quand on ne dépasse pas la dose de 2 grammes, et qu'au-dessus de cette dose ils le regardent comme un excitant nerveux. Ce n'est pas là

l'avis de Nothnagel et Rossbach, de Lauder Brunton, Binz, Cloëtta-Filehne, Schmièdeberg. Selon ces auteurs, le camphre est en tout cas un excitant du système nerveux, notamment du cerveau et de la moëlle allongée. Tout au plus peut-on constater, à titre d'exception, des cas où le médicament, comme d'autres médicaments à action psychique excitante, produit une dépression nerveuse immédiate (Alexander, Malewski).

Le camphre produit donc primitivement une exaltation de toutes les facultés psychiques, à laquelle viennent se joindre bientôt des phénomènes d'excitation dans la sphère motrice, des spasmes généraux, des convulsions épileptiformes, se présentant sous forme d'accès et dépendant, d'après Wiedemann, de l'excitation du centre convulsif du mésencéphale.

Ce n'est qu'à doses mortelles que chez l'homme et même jamais chez les mammifères, surviennent des symptômes de paralysie, du coma et la mort. Celle-ci cependant peut-être la conséquence de l'accès épileptique, mais est alors dûe à un autre mécanisme.

Système digestif. A part l'action irritante dans la bouche et l'afflux de salive qui en est la conséquence, le camphre peut irriter l'estomac et produire des nausées, des vomissements, de symptômes de gastralgie. Il n'y a que rarement des symptômes de dévoiement intestinal.

Système respiratoire. Les centres respiratoires subissent l'influence du camphre comme tout le reste du système nerveux, influence excitante d'abord, puis paralysante à dose excessive, mais en même temps se fait aussi sentir sur elle l'influence des accès épileptiques.

Système circulatoire. Les résultats obtenus ici sont contradictoires. Binz, Cloëtta-Filehne, Schmiedeberg, Lauder Brunton admettent une excitation du muscle cardiaque, de telle sorte même que le camphre serait un excellent antidote de l'action inhibitive de la muscarine. Le centre vaso-moteur de la moëlle allongée serait également excité et il y aurait augmentation de la tension vasculaire. D'autres prétendent qu'à faible dose il ralentit les contractions cardiaques et Pirogoff entre autres a constaté le ralentissement et la petitesse du pouls par six à sept prises de 0,10 ctgr. de camphre. Nothnagel et Rossbach de leur côté pensent que son action sur la circulation est peu marquée.

Température. Le camphre est un antithermique et peut abaisser la température de 2° à 3°. Il agirait en modifiant les échanges organiques (Lauder Brunton). En effet l'action excitante des centres nerveux devrait plutôt amener l'hyperthermie. Binz prétend que des animaux traités au camphre, ne prennent pas la fièvre quand on leur injecte dans le sang un liquide septique.

Sécrétions. Elles sont peu modifiées à part les sécrétions urinaire et sudorale, qui semblent augmenter sous son influence. Le camphre serait un antidote de l'action irritante exercée sur les reins par la cantharidine en s'y combinant, la neutralisant et l'entraînant vers d'autres voies d'élimination (Gubler).

Fonctions génitales. Cette influence est controversée. Les uns la prétendent aphrodisiaque, les autres anaphrodisiaque.

Sur la peau le camphre est irritant, rubéfiant et produit ensuite en se volatilisant une sensation de fraîcheur et un certain degré d'anesthésie. Il est aussi parasiticide. C'est cette propriété qui l'a fait tant vanter par Raspail. Sur les *plaies anciennes*, il diminue la suppuration et favorise la cicatrisation.

Comment se comporte le camphre dans l'organisme? Absorbé par la peau et les muqueuses, il s'élimine par la sueur et l'air expiré, mais on n'en retrouve aucune trace dans les urines, ni dans les matières fécales. Il ne resterait pas libre donc dans le sang et se transformerait en dérivé glycuronique, l'acide glycuronique étant considéré comme un produit intermédiaire de la combustion du sucre (Nothnagel et Rossbach). C'est cet acide camphoglycuronique qu'on retrouve dans l'urine (Wiedeman, H. Meyer, Schmiedeberg).

Usages thérapeutiques. Intérieurement on

a utilisé le camphre dans le *collapsus*, accompagnant diverses maladies et notamment dans les maladies infectieuses graves avec faiblesse cardiaque, par exemple les formes graves de l'érysipèle; dans la *narcose* produite par certains médicaments et poisons : l'opium, l'alcool etc.; dans les *psychopathies mélancoliques*; comme expectorant dans les *bronchites*, associé à l'acide benzoïque; plus rarement dans diverses *névroses*, où selon les expériences de Nothnagel et Rossbach, son action sédative serait nulle; enfin dans le *frigor* et aussi dans l'*hyperesthésie des organes génitaux*.

Extérieurement on le recommande dans les *contusions*, l'*entorse*, les *douleurs superficielles*, les *démangeaisons* et le *purif*, c'est-à-dire comme dérivatif, révulsif et calmant.

Comme antiseptique son usage est peu répandu. Il convient pour le pansement des plaies à sécrétion abondante fétide par ex. sous forme d'alcool ou d'huile camphrée.

Doses et formes. Intérieurement on donne 0.50 ctgr. à 3 gr. maximum en poudre, pilules, émulsion, mucilage. Les poudres doivent être prescrites dans un papier ciré (volatilisation). En injections sous-cutanées on utilise une solution 1/10 huile d'amandes douces.

Extérieurement en pommades 5 à 10/30; en liniments sous forme d'alcool camphré (1 : 9), huile camphrée, eau sédative.

Camphre de Bornéo. Bornéol $C_{10}H_{18}O$.

Ce camphre provient du *Dryobalanops camphora* (Guttifères), arbre croissant sur les côtes N. O. de Sumatra. Ce produit ne présente qu'une maigre importance thérapeutique parce qu'il n'est pas régulièrement importé en Europe et que par là son prix est très élevé. Il n'est d'ailleurs pas indispensable et présente la même action physiologique que le menthol. — Il constitue des masses cristallines blanches, friables, à saveur de camphre mais à odeur spéciale rappelant le Patchouly.

Il est important de savoir que c'est le Bornéol et non l'acide valérianique, qui constitue le principe actif de notre Valériane officinale, principe qui a fait ses preuves comme moyen palliatif dans l'hystérie et l'épilepsie (Penzoldt).

Camphre monobromé. $C_{10}H_{15}BrO$.

Caractères physiques. C'est une masse cristallisée, blanche, à odeur de camphre, difficilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther.

Action physiologique. Grâce à l'élément Br y contenu, le bromure de camphre, à doses médicamenteuses, paraît être un sédatif du système nerveux, de la circulation et de la respiration. Il abaisse la température et produit l'amaigrissement par un usage prolongé. A haute dose cependant il provoque, comme le

camphre, des convulsions épileptiformes (Lauder Brunton).

Usages. On a recommandé le bromure de camphre dans les *névroses*, les *névralgies*, les *palpitations cardiaques*, les *troubles hypergéné-siques*, la *céphalalgie nerveuse*, la *migraine*, l'*insomnie*.

Doses et Formes : 0,50 ctgr. à 4 gr. par jour en poudre, pilules, capsules, mucilage.

Acide camphorique $C_{10}H_{16}O_4$ ou $C_8H_{14}(COOH)_2$.

C'est un acide bibasique produit par l'action de l'acide azotique concentré sur les camphres. Il constitue un corps solide, cristallisable, de saveur amère et faiblement acide, soluble dans l'eau chaude, l'alcool et l'éther. Selon Reichert il aurait un effet localement astringent, légèrement stimulant et aurait en même temps des propriétés désinfectantes énergiques. Fürbringer au contraire le regarde comme peu antiseptique; l'antisepsie d'ailleurs diminuerait encore de par la saturation alcaline. Il n'est pas antipyrétique, mais antisudorifique.

Usages. L'acide camphorique conviendrait en gargarismes ou inhalations ($\frac{1}{2}$ à 6 °.) dans les *maladies de la gorge, du larynx, des bronches* et dans la *tuberculose pulmonaire*. Dans cette dernière maladie à dose de 2-3 gr. à l'intérieur, il combattrait avantageusement les *transpirations nocturnes* (Reichert, Max Niesel).

On l'a encore recommandé dans la *cystite* à l'intérieur et en irrigation : si le catarrhe ne s'en trouve que peu modifié, la décomposition des urines cependant s'arrête (Max Niesel). Enfin il conviendrait dans le traitement des plaies et des ulcères, atoniques ou douloureux.

Camphre chloralé.

C'est un mélange aa de camphre et de chloral. Il représente un liquide sirupeux, neutre, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et l'huile d'olives. Il n'est employé qu'en usage externe, pur ou mélangé à d'autres médicaments, comme analgésique contre les *névralgies*, les *maux de dent*, etc.

Camphre phéniqué.

C'est un mélange d'une partie acide phénique et 3 parties de camphre. Il constitue un liquide huileux, insoluble dans l'eau et la glycérine, soluble dans les huiles. On l'emploie, en usage externe, dans le *pansement antiseptique des plaies*, contre la *diphthérie pharyngée*, les *maux de dents*, les *furoncles*, les *démangeaisons*, l'*herpès* et le *prurit vulvaire* (Cochram). Injecté sous la peau, il est anesthésique.

On l'administre également à l'intérieur, à dose de 5 à 10 gouttes, par ex. en capsules, dans les *maladies septiques* et comme *sédatif*, succédané du bromure de camphre.

Camphre naphtolé.

Tout comme avec l'acide phénique, le camphre forme avec le naphtol dans les proportions de 2 : 1 un liquide sirupeux, huileux, incolore, insoluble dans l'eau, miscible en toutes proportions avec les huiles fixes.

Le naphtol étant plus antiseptique et moins toxique (Bouchard) que le phénol, ce composé trouverait ses avantages en chirurgie comme topique. On l'a utilisé jusqu'ici avec effet contre les *ulcérations tuberculeuses*.

Camphre de menthe ou menthol $C_{10}H_{20}O$.

Caractères physiques. Le menthol est un stéaroptène, se trouvant à côté d'une essence volatile dans la menthe poivrée (*Mentha piperita*) (Labiées) en proportions diverses. — C'est un produit cristallisant en prismes hexagonaux, incolores, à odeur de menthe, à saveur aromatique, avec un arrière-goût souvent amer, insolubles dans l'eau, mais solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'huile et la glycérine.

Action physiologique. Ses effets sont encore peu connus. Selon Pellacani le menthol paralyse le système nerveux central, diminue la sensibilité et l'excitabilité réflexe de la moëlle épinière, ralentit la respiration, excite le muscle cardiaque sans accélérer le pouls, mais en augmentant la pression sanguine. Il est donc antispasmodique,

sédatif. Les sécrétions paraissent en général activées sous son influence. Il serait donc en même temps sudorifique, expectorant, diurétique (Schmitz). Il abaisse la température comme le camphre.

Localement, le menthol provoque une sensation de froid qui paraît due non à l'évaporation du produit et la soustraction de calorique, mais à une influence toute spéciale sur les terminaisons nerveuses, notamment à une excitation des fibres conductrices des sensations de froid. Là où la sensibilité au chaud serait plus marquée que la sensibilité au froid, le menthol, par excitation des fibres conductrices du chaud, provoquerait une sensation de chaleur (Goldscheider). La sensation se fait donc quand même on s'oppose à l'évaporation. Aux sensations thermesthésiques succède l'analgésie.

Le menthol possède des propriétés anesthésiques et pourrait pour certains usages, remplacer la cocaïne, excepté en thérapeutique oculaire, où il se montre trop irritant. Il possède en outre des propriétés antiphlogistiques (Rüssel).

C'est aussi un excellent antiseptique, deux fois plus actif que l'acide phénique, mais il a le grand inconvénient de n'être pas soluble dans l'eau (Mac Donald).

Absorbé par les diverses voies, il entre en combinaison dans l'organisme et s'élimine par l'urine comme acide menthol-glycuronique.

Usages thérapeutiques. — Extérieurement le menthol a été recommandé dans les *tubercules locales*, avec ou sans iodoforme, qu'il désodorise (A. Girard); dans les *névralgies superficielles*, notamment de la face, les *douleurs goutteuses et rhumatismales* (il faut ici souvent répéter les frictions, car l'effet disparaît rapidement); contre les *démangeaisons*, les *engelures*, les *rougeurs*, les *brûlures*; contre les *douleurs dentaires*, introduit dans les cavités de carie, mélangé au chloral, dans lequel, comme le camphre, il se liquéfie; dans la *diphthérie*, notamment *nasale* (tremper des boulettes d'ouate dans une solution alcoolique 20 " „ et introduire dans les narines) (Giacomi, Cholewa). — Dans ces derniers temps le menthol a été recommandé en injection laryngo-trachéale et en inhalations dans la *tuberculose laryngée et pulmonaire*, (en même temps que son usage interne (Sigfr. Rosenberg), dans l'*asthme* (A. et S. Rosenberg, Théod. Jores). Pour faire les injections intra-trachéales on se sert d'une seringue de Braun. On emploie une solution huileuse de menthol 10 %_o. On se guide sur le doigt ou au moyen du laryngoscope et 2 à 4 fois par jour on injecte 2 seringues d'un centimètre cube dans le larynx et la trachée. Cela représente une dose de 0,40 ctgr. de menthol (Rosenberg's, Beehag, Byrom-Bramwell). Les inhalations se feraient de préférence, de

l'avis de S. Rosenberg, au moyen d'un appareil spécial de Schuber, de Kœnigsberg. Ici on emploie une solution huileuse 30 %/o. — Dans la *furonculose de l'oreille externe*, des tampons d'ouate, trempés d'une solution huileuse 20 %/o seraient très-actifs (Cholema).

Intérieurement on a recommandé le menthol dans la *diphtérie*, la *tuberculose pulmonaire*, les *catarrhes putrides de l'estomac*, les *vomissements incoërcibles de la grossesse* (Gottschalk, Weiss).

Doses et formes. Extérieurement le menthol conviendrait, pour remplacer le camphre, en liniments alcooliques, huileux, en onguent dans de la vaseline, comme anesthésique dissous dans le bromure d'éthyle, sous forme de crayon antimigraine. Les proportions seront de 1 à 2 gr. pour 10 gr. de véhicule.

Intérieurement 1-2 gr. et même plusieurs, surtout en pilules ou en solutions alcooliques.

Camphre de Thym ou Thymol $C_{10}H_{14}O$.

Caractères physiques et chimiques. C'est un stéaroptène, renfermé dans l'essence de thym, à côté du cymène $C_{10}H_{14}$ et du thymène $C_{10}H_{16}$.

Chimiquement parlant il répond au cymène ou cymol, comme l'acide phénique au Benzol. C'est un hydrate de cymol ou méthyl-propyl-

Benzol $C_6H_5-CH_3-C_3H_7(OH)$. On pourrait donc aussi le ranger, pour l'étude, à côté de l'acide phénique et on l'a même désigné du nom d'*acide thymique*.

Il constitue de gros cristaux prismatiques, d'une odeur agréable, analogue à celle du thym (*Thymus vulgaris* et *Serpillum*), d'une saveur piquante, aromatique, difficilement solubles dans l'eau (1100 p.), facilement solubles dans l'alcool, l'éther, l'acide acétique, les huiles, dans son équivalent de chloroforme. Le thymol se laisse facilement volatiliser avec la vapeur d'eau. — Sa solution aqueuse est neutre et ne se laisse pas colorer par Fe_2Cl_6 .

Action physiologique. Le thymol est un antiseptique énergique, mais surtout antifermentatif, plus actif que l'acide phénique et salicylique (Samter). Une solution 1 ‰ suffit à tous les besoins. De plus il est beaucoup moins toxique que l'acide phénique (Husemann), n'est pas caustique et possède une odeur agréable. Il n'altère pas les instruments et, à cause de sa moindre volatilité, il a une action plus durable que le phénol. Pour tous ces motifs Volkmann, Spencer Wells, Bardeleben l'avaient substitué, dans la pratique chirurgicale, à ce dernier. Aujourd'hui on en est généralement revenu parce qu'on prétend l'acide thymique infidèle, de composition variable, souvent falsifié; parce que l'odeur prolongée du produit dégoûte

et enlève l'appétit. Dans les cas même où il conviendrait surtout : dans le lavage antiseptique des cavités, on l'a remplacé avec avantage par des solutions d'acide borique 5 à 10 % ou de chlorure de zinc 3 à 5 %.

Localement sur la peau et les muqueuses, l'acide thymique est irritant sans être caustique et produit ensuite de l'anesthésie aux points touchés. Dans l'estomac il arrête les fermentations anormales, putrides des dilatés. A trop forte dose il peut déterminer la gastro-entérite.

Dans le sang il se combine avec l'acide sulfurique pour former, à l'exemple de l'acide phénique et du naphthol, un thymol-sulfate et s'élimine comme tel par les urines, qui sous cette influence peuvent prendre une coloration brune-verdâtre. Une partie cependant de l'acide thymique passe non altérée ou complètement oxydée (Baumann et Herter). Le thymol provoque des altérations sanguines en dissolvant l'hémoglobine. Le sang prend une couleur de poix.

L'urine peut contenir de l'albumine et de l'hémoglobine.

Sur le système nerveux l'acide thymique agit en paralysant les divers centres, comme le phénol, mais sans période d'excitation et sans convulsions préalables. Il déprime la respiration, la circulation et la température. Il est antipyrétique à dose de 2 à 4 grammes, mais d'une manière moins constante et moins fidèle

que l'acide salicylique (Binz). Il provoque facilement des phénomènes inflammatoires du côté des reins et des bronches et peut même, à l'égal du phosphore, amener la dégénérescence graisseuse du foie et des muscles (Lœbisch).

Usages thérapeutiques et doses. En solution de $1/2$ ‰ on a recommandé le thymol en inhalations et pulvérisations dans la *bronchite fétide*, la *gangrène pulmonaire*, les *angines*, la *coqueluche* (Leyden, Küssner, Küster); dans la *diphthérie* à l'intérieur et en inhalations (Warren, de Boston); dans l'*ozène* en injection dans les narines (Lauder Brunton); contre les *oxyures vermiculaires* en clystères (Schmiedeberg).

Extérieurement, comme *anesthésique dentaire* 1 gr. sur 10 gr. chloroforme; dans les *maladies de la peau* (psoriasis, eczéma chronique, lichen, prurigo) (Radcliffe Crocker); dans les *brûlures* (Fuller) en onguent 0,30 ctgr. à 2 gr. sur 30 gr. de vaseline (on dissout d'abord le thymol dans l'alcool), en liniments.

En chirurgie on emploie la solution 1 ‰.

Intérieurement (1-2 gr. et même 4 gr.). On a recommandé le thymol contre l'*ankylostome duodénal* et l'anémie pernicieuse, qu'il occasionne; contre le *toenia solium*, 6-8 gr. en 2 heures (Perroncito, Eichhorst); comme *anti-pyrétique*; dans le *diabète* (Buffalini) et dans les *catarrhes gastriques*; enfin, à cause de son

peu de résorption dans l'intestin, comme *désinfectant intestinal* (Martini). On le donne ici en solutions aqueuses ou alcooliques, en poudres ou pilules.

Pour l'usage interne conviendrait surtout le *thymate de soude* moins irritant.

En injection sous-cutanée, en solution huileuse de 1 ‰, il provoque une douleur trop intense.

Divers *sels thymiques de mercure* viennent d'être recommandés pour l'usage interne et sous-cutané de ce métal.

Ce. sont le thymate de mercure

thymico-acétate »

» sulfate »

» nitrate »

On ne connaît encore rien de positif sur la valeur de ces sels.

Aristol 2 $C_{10}H_{15}IO$.

C'est un produit de substitution iodé du thymol, réalisé d'abord par Messinger et Vortmann, fabriqué par Bayer, d'Elberfeld, expérimenté par Eichhoff, d'Elberfeld. L'aristol se produit par l'action d'une solution iodo-iodurée sur une solution alcaline de thymol.

Il se produit un précipité rouge-brun, 2 molécules de thymol s'étant combinées en substituant 2H de OH par 2I.



Donc l'aristol est le *dithymol diiodé*. Il renferme 45,8 % d'iode.

Caractères physiques. C'est une poudre rouge brune-claire, fine, sans odeur, insoluble dans l'eau et la glycérine, facilement soluble dans l'éther, peu soluble dans l'alcool, soluble aussi dans les huiles grasses. La solution doit se faire à froid, car à chaud le médicament se décompose. Il se décompose aussi facilement à la lumière et demande à être conservé dans des flacons noirs.

Action. L'aristol ne se décompose pas dans le sang et ne serait nullement toxique. Il ne se fixerait pas dans les tissus, mais s'éliminerait entièrement par les urines. On ne parvient pas, après son usage, à démontrer la présence de l'iode dans les urines (Eichhoff, Seifert, A. Neisser). Ajoutons qu'il a sur l'iodoforme l'avantage d'être sans odeur et qu'il n'irrite pas la peau.

Usages. Eichhoff le recommande vivement, d'après ses expériences, dans les *ulcères atoniques, syphilitiques*, dans les *processus tuberculeux locaux* comme le *lupus*, les *affections osseuses et articulaires chroniques*; encore dans le *psoriasis* et le *mycosis*.

Eichhoff pense qu'en solution huileuse il pourra avantageusement servir à injecter sous-dermiquement dans la *syphilis générale* et la

tuberculeuse. La seule maladie, où l'iodoforme serait supérieure, est le *chancre mou*. Von Swiecicki (Posen) en a obtenu des résultats favorables dans la pratique gynécologique, notamment dans l'*endométrite* (tampons vaginaux trempés d'une solution huileuse 10 % et introduction intra-utérine d'un crayon renfermant 1,0 gr. aristol); dans la *paramétrite*, l'*eczéma de la vulve*. — Il faut éviter de prescrire l'aristol en combinaison avec les corps qui possèdent de l'affinité pour I (alcalis, ammoniacque, oxydes métalliques, sublimé, etc... (Langgaard.))

Doses. Les doses pour l'usage interne ne sont pas fixées, mais pourront être élevées, vu la non-toxicité du produit. Extérieurement 3 à 10 %, surtout en onguent. — Solution éthérée 10 %. — Collodion 10 %.

Camphre d'Eucalyptus ou Eucalyptol $C_{10}H_{18}O$.

Essence oxygénée, analogue aux camphres, renfermée à côté d'autres terpènes dans divers Eucalyptus, notamment dans l'*Eucalyptus globulus* (Myrtacée d'Australie). C'est un liquide incolore, à odeur et saveur de camphre, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme; se prenant en dessous de 0° en longues aiguilles cristallines. Il brunit en se résinifiant à l'air; ozonise, comme l'essence de térébenthine, l'oxygène absorbé. Selon E. Jahns il serait identique avec le Cinéol et le Cajeputol. Il est optiquement inactif.

Action physiologique. L'eucalyptol a une action antifermentescible et antiputride trois fois plus énergique que l'acide phénique (Buchholtz). Il a sur le protoplasme la même action que la quinine en ce sens qu'il modifie ses relations avec l'oxygène; comme la quinine il s'oppose à l'émigration des globules blancs et à la formation du pus (Nothnagel et Rossbach).

Il a sur les animaux et sur l'homme une action identique à celle de la térébenthine. Il provoque l'irritation des premières voies, une chaleur interne et même des troubles gastro-entériques par dose de 2 à 4 grammes. En même temps au début et par action réflexe, partant des premières voies, on constate quelques phénomènes nerveux d'excitation; mais bientôt tous les centres sont déprimés comme par le terpène $C_{10}H_{16}$. La respiration, la circulation et la température subissent la même influence. A doses mortelles la mort arrive par arrêt de la respiration et asphyxie.

L'élimination se fait par la peau, les reins et les poumons. Mais comment l'eucalyptol s'élimine-t-il, ou en d'autres termes quel sort subit-il dans le sang? Une partie seulement entre dans le courant sanguin, s'y oxyde et communique aux urines, comme le terpène, l'odeur de violette. — Une autre partie non absorbée passe avec les matières fécales (Bernatzik et Vogl).

L'eucalyptol augmente la diurèse et par son action anticatarrhale, antiseptique, il modifie les muqueuses rénale et respiratoire.

Usages thérapeutiques. On l'a utilisé *extérieurement* comme antiseptique dans le *pansement des plaies* et en frictions contre le *rhumatisme*, les *névralgies*.

A l'intérieur il a trouvé son application pour remplacer la quinine dans les *fièvres intermittentes*. Les opinions sont partagées sur son efficacité. On donne 3 à 4 cuillerées-à-café de teinture d'eucalyptus ou quelques capsules d'eucalyptol (de 5 gttes chacune) dans le stade de l'apyrexie. Lauder Brunton prétend en avoir obtenu de l'effet dans les *maladies septicémiques*. On le recommande encore dans les *affections des voies respiratoires et génito-urinaires*.

Doses. En chirurgie et pour les inhalations on emploie des solutions 5 ‰ (alcool q. s. pour la solution). — On le prescrit pour l'usage topique en onguent 1 sur 4. *A l'intérieur* on se sert surtout de capsules, renfermant chacune 5 gouttes d'eucalyptol.

Ne confondons pas l'eucalyptol avec l'*Eucalyptol*, un antiseptique désinfectant, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et composé de 6 parties d'acide salicylique, 1 partie de phénol et 1 partie d'eucalyptol et qui pour l'usage interne comme pour l'usage externe, dans le traitement des plaies, a été

préconisé par Schmelz. A l'intérieur *l'euclyptol* se donne à dose de 8-10 gr. dans le *rhumatisme articulaire aigu* et la *fièvre typhoïde*.

Camphre de Myrte ou Myrtol.

C'est l'huile essentielle, retirée du *myrtus communis* (Myrtacées). C'est un composé complexe, renfermant $C_{10} H_{16}$ (terpène), $C_{10} H_{18} O$ (eucalyptol) et un camphre $C_{10} H_{16} O$ (E. Jahns).

Action et usages. Depuis tout un temps déjà le myrtol avait été prescrit, en France, contre les bronchites, les catarrhes génito-urinaires et extérieurement contre les douleurs rhumatismales. Mais il était entièrement tombé dans l'oubli, dont il vient d'être tout récemment tiré. Eichhorst en effet, de Zurich, le préconise dans la *bronchite putride* et la *gangrène pulmonaire*. Il administre toutes les 2 heures 2 ou 3 capsules, renfermant chacune 0,15 ctgr. de myrtol.

Le myrtol n'a aucune action sur le bacille tuberculeux.

Camphre de Persil. Apiol cristallisé blanc.

Les fruits du Persil (*Petroselinum sativum*, ombellifères) renferment à côté d'un glucoside, *l'apiine* $C_{27} H_{32} O_{16}$, une essence composée d'un terpène et d'un camphre $C_{12} H_{14} O_4$. C'est ce dernier qui constitue *l'apiol* cristallisé blanc.

Caractères physiques et chimiques. Cet

apiol se présente en aiguilles blanches, à odeur de persil, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther, les huiles fixes, les terpènes. En le chauffant avec l'acide sulfurique concentré, on obtient une coloration rouge-violette.

Action et usages. On l'a recommandé dans la *fièvre intermittente*, comme succédané de la quinine; dans la *dysménorrhée*. De fortes doses (2-4 gr.) produisent sur le cerveau les mêmes phénomènes toxiques que la quinine.

Dose. 0,25 ctgr. en pilules, capsules.

L'apiol liquide, prescrit autrefois souvent en France, est le mélange du terpène et du stéaroptène du Persil. Dose : 1 gramme.

Camphre d'Aunée Héléline $C_6H_{10}O$.

Ce produit est renfermé dans l'*Inula Helonium* (Composées). Cette plante renferme en outre de l'*Inuline* (un principe amer), des substances résineuses, un stéaroptène fluide, l'*Alantol* $C_{10}H_{16}O$ et l'*acide alantique* anhydre $C_{15}H_{20}O$. (B. Fischer.)

Caractères physiques. L'héléline est un stéaroptène solide, se présentant en aiguilles cristallines, sans saveur ni odeur, neutre de réaction, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, les huiles, les essences.

Action et usages. L'héléline est un antiseptique fort : elle serait même encore active à 1 sur 10000. Elle a l'avantage d'être sans

odeur. On l'a prescrite avec succès dans la *tuberculose*, la *malaria*, les *diarrhées catarrhales*, la *coqueluche*, les *bronchites chroniques*. Elle aurait surtout une action manifeste sur le bacille de Koch.

Dose : 0,10 ctgr. en poudre ou en solution alcoolique.

L'*alantol* et l'*acide alantique* anhydre seraient également d'excellents antiseptiques (Marpmann). L'*Hélénine* de Korab (1884) n'est que la poudre d'aunée. — Son *Hélenol* est une solution alcoolique d'hélénine 1/5.



SUPPLÉMENT.

Désinfectol.

Il trouverait sa place à côté de la créoline. C'est un liquide huileux, brun noir, ressemblant à la créoline mais moins odorant. D. 1,086 à 15° C. Il est composé de savons résineux, de phénates de soude et d'hydrocarbures. Les savons et phénates se trouvent en solution dans ces hydrocarbures. La réaction est alcaline. Il se laisse émulsionner en toutes proportions avec l'eau. On en utilise des solutions de 2 à 7,5 %. Beselin, à l'instigation d'Uffelmann en a étudié la valeur désinfectante sur des matières fécales liquides. Selon l'auteur ses propriétés désinfectantes se montreraient supérieures à celles de la créoline, du sublimé et de l'acide phénique. Une émulsion en proportion de 10 % serait supérieure à tous les désinfectants proposés jusqu'ici. En tous cas elle équivaldrait en activité à une solution d'acide sulfurique 50 %. Il n'a pas d'action caustique. Gies et Rothe ont utilisé en chirurgie des solutions 1 et 2 % avec de bons résultats. Malheureusement il s'agit,

comme pour la créoline, d'un produit complexe, qui pourrait souvent laisser à désirer au point de vue de la fixité de sa composition.

Sulfaminol.

Ce corps trouverait sa place à côté de la diphénylamine, car c'est une *Thio-oxydiphénylamine*, un dérivé sulfuré de la méta-oxydiphénylamine. Pour l'obtenir on expose à l'action du soufre les sels de cette base dissous dans l'eau. C'est une poudre jaune-clair, insipide et inodore, soluble dans l'eau, facilement soluble dans les alcalis, plus difficilement dans les carbonates alcalins. Elle se dissout également dans l'alcool et l'acide acétique. Les solutions sont colorées en jaune-clair, mais brunissent à l'air.

Le sulfaminol se décompose dans l'économie en soufre et acide phénique et a donc les propriétés antiseptiques de ces composés.

Kobert a constaté sa parfaite innocuité. Il n'est ni irritant, ni caustique. Le lapin en supporte 0,9 c. c. par kilogr. en injection sous-cutanée. Rabow l'a utilisé extérieurement avec succès, en poudre, sur des ulcérations diverses. Même à l'intérieur, à dose de 1 gr. par jour, en poudre, il en a obtenu de l'effet dans un cas de *cystite*.

Pyoctanines de Stilling.

Les couleurs d'aniline, que Penzoldt avait déjà essayées en thérapeutique, affectent, comme nous le savons, une avidité extrême pour les bactéries et, après imprégnation tuent ces microorganismes. D'où leur emploi en antisepsie par Stilling et Wortmann de Strasbourg.

Il s'agit ici notamment d'un *violet de méthyle* et d'une *auramine*, deux composés fortement antiseptiques, ne possédant pas de propriétés toxiques pour l'organisme. Le violet de méthyle en solution de 1 % peut être injecté hypodermiquement au lapin à dose de 20 grammes sans accident. A 1 sur 30000 il arrête le développement des bactéries de la putréfaction. Ce même violet de méthyle agit surtout activement sur les bactéries du pus, qui sont détruites dans une solution à 1 sur 64000. Enfin des recherches spéciales sur l'homme ont établi qu'à l'aide du violet de méthyle, on arrive rapidement à la stérilisation des plaies suppurantes et des abcès. (πυον = pus et κτείνειν = tuer.)

INDICATIONS : *Maladies inflammatoires et ulcéreuses des yeux, maladies cutanées et syphilitiques, pleurésie et péritonite purulentes, ulcérations typhoïdiques et dysentériques de l'intestin.*

Un inconvénient des pyoctanines est leur puissance de coloration, mais on peut enlever

cette coloration à l'eau de Javelle ou à la teinture de savon. En *chirurgie* on a utilisé des solutions de 1 sur 20000 à 1 sur 1000.

Dans le commerce allemand (Merck, Darmstadt) on en trouve diverses préparations : poudres, solutions, crayons, onguents, pastilles graduées (1 et 2 gr.) pour fournir des solutions, gaze, ouate.

Crésalol ou salicylate de crésol, correspondant au salol.

Corps cristallin, *insoluble dans l'eau*, insipide, à odeur de salol, fond à 36°.

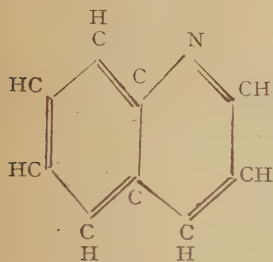
D'après Nencki, le paracrésalol est dédoublé dans l'organisme en ses composés : le crésol et l'acide salicylique. Il possède des propriétés antiseptiques, très-analogues à celles du salol. Il serait même préférable à ce dernier dans certains cas, par exemple lorsqu'on veut effectuer l'antisepsie du canal intestinal à l'aide d'une substance *relativement inoffensive*. Nencki a administré à un chien du poids de 16 kilogrammes 16 grammes de crésalol en 24 heures par doses de 4 grammes, sans avoir observé de phénomènes fâcheux.

Doses du salol et du bétol.

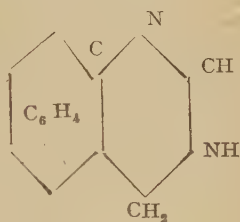
Orexine.

C'est la *phényldihydrochinazoline*. (La chi-

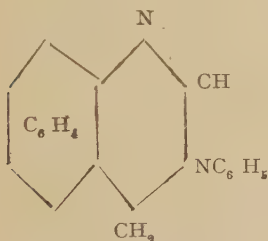
nazoline est un dérivé de la chinoline par remplacement de CH''' par AZ''' .)



Chinoline



Chinazoline dihydrogénée



Phényldihydrochinazoline.

On en emploie notamment le sel chlorhydrique, très soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther, tandis que la base elle-même est insoluble dans tous les dissolvants; cristallisant en aiguilles incolores ou légèrement jaunâtres. Il irrite la muqueuse nasale, a une saveur amère avec arrière-goût brûlant.

Action physiologique. — Chez les grenouilles, l'injection de 5 milligrammes à 2 centigrammes amène la mort par paralysie motrice périphérique et altération sanguine.

Chez les animaux à sang chaud (lapin) le médicament est bien supporté par les muqueuses et le tissu cellulaire sous-cutané. — Cinq centigrammes par kilo d'animal ne donnent rien, en injection sous-cutanée; 25 centigrammes amènent le tremblement, des convulsions cloniques et toniques, de la dyspnée avec difficulté respiratoire et accélération cardiaque, quelquefois on observe des vomissements chez le chien.

Administrés à l'intérieur, 33 centigrammes par kilogramme donnent une paralysie légère et la production de méthémoglobine dans le sang (Penzoldt). La phényldihydrochinazoline a des vertus antiseptiques mais peu énergiques.

H. Hoffmann, élève de Penzoldt, a essayé le médicament sur lui-même : 1 gramme lui donne une indisposition légère, du vertige, de la chaleur à la tête et de la rougeur à la figure; mais en même temps se déclare, déjà à commencer de la dose de 50 centigrammes, une sensation de faim et une nécessité de prendre des aliments. D'où le nom, donné au médicament, d'*orexine* (ορεξις = appétit). La digestion des aliments est raccourcie du quart environ. Le suc gastrique augmente (Munter, Hofmann).

Les expériences thérapeutiques contre des *anorexies* d'origine diverse ont prouvé à Penzoldt la réelle valeur stomachique du médicament. Il se montra surtout actif là où il y avait inappétence sans lésions gastriques proprement

dites et surtout dans les *anorexies post-opératoires*, celles dépendant d'un *commencement de tuberculose* et celles dépendant de *l'anémie*.

La nutrition organique et le poids du corps sont favorablement influencés. On ne constate pas d'action antiseptique.

Dose et mode d'administration. On donne 0,60 ctgr. à 1 gr. en deux fois dans des *capsules gélatineuses* et on administre en même temps une grande quantité de liquide, de bouillon, par exemple, par empêcher l'irritation trop forte de la muqueuse.

Les autres *dérivés chinazoliques* (Penzoldt) sont inactifs en fait d'action eupeptique, stomachique, ou bien sont plus toxiques que le chlorhydrate de phényldihydrochinazoline.

La *phényldihydrochinazoline* est insoluble donc inactive.

Le *chlorhydrate de diphényldihydrochinazoline* ou *phényl-orexine* est insoluble et sans effet.

La *chlorhydrate de méthylphényldihydrochinazoline* ou *méthylorexine* est soluble mais très toxique.

La *anisylldihydrochinazoline* est soluble dans l'eau chaude, toxique et sans effet eupeptique.

Le *chlorhydrate de Tolyldihydrochinazoline* est également soluble, de toxicité égale au chlorhydrate de *phényl*.... mais non eupeptique.

Béla Imrédy, Müller, Martius, Gluck-

siegel, Battistini ont eu fort peu d'effet du composé prôné par Penzoldt et ses élèves.

Il faut en conclure que l'orexine pourra peut-être quelquefois favoriser l'appétit et la digestion mais qu'elle ne constitue pas la panacée, qu'auraient voulu en faire Penzoldt et ses élèves.

Lysol.

Produit antiseptique nouveau, composé d'alcalis, graisse, acides gras, résines et goudrons. Selon Gerlach, il aurait l'avantage d'une composition stable, d'une grande activité bactéricide et du peu de toxicité.

Doses. Comme antiseptique : 1/2 à 1 ‰.

Comme dermatique : 10, 20 ‰.



TABLE DES MATIERES.

PARTIE GÉNÉRALE.

I. Coup d'œil général sur la série aromatique. Son importance et ses usages en médecine. Désinfection ou antiseptie. — Neutralisation des ptomaines et leucomaines. — Antipyrèse.

Pages 1 à 95.

II. Relation entre la structure chimique des médicaments aromatiques et leur action physiologique. Pages 95 à 101.

PARTIE SPÉCIALE.

	Pages.
I. — Hydrocarbures aromatiques	1
Benzine	1
Naphtaline	2
Toluène, Toluol ou Méthyl-Benzol	5
Xylène, Xylol ou diméthyl-Benzol	6
II. — Hydroxyles, phénols	7
A. — Monohydroxyles	7
Hydroxybenzol. Acide phénique	7
Phénate de soude	14
Trichlorophénol	15
Tribromophénol	15
Aseptol ou acide sozologique	16
Naphtol ou phénol naphtylique	17
Sozoïodol ou acide sozoïodolique et sels	19
Sozoïodol potassium	20
Sozoïodol sodium	20
Crésol ou acide crésylique	21
Créoline	22
B. — Dihydroxybenzols et dihydroxynaphtaline ou diphéols et dinaphtols	24
Résorcine ou métadiphénol	24
Pyrocatechine ou orthodiphénol	29
Hydroquinone ou paradiphénol	29
Gaïacol ou pyrocatechine méthylée	31
Créosote de hêtre	33
Acide pyroligneux. Vinaigre pyroligneux	35
Goudron végétal. Poix liquide	35
Goudron de houille	37
Huile de cade	37
Huile de bouleau empyreumatique	38
Essence de goudron	38
Dihydroxynaphtaline ou dinaphtol	38
C. — Trihydroxybenzol. Triphénol ou Pyrogallol ou acide pyrogallique	39

	Pages.
III. — Dérivés AZH_3 et AZO_2 des hydrocarbures aromatiques	41
A. — Phénylamine ou aniline	41
Diphénylamine	42
Diverses amines correspondant au toluène et à la naphthaline et notamment la β tétrahydronaphtylamine	43
Nitrobenzine	45
Trinitrobenzol. Acide picrique	45
Picronitrate de potasse	46
B. — <i>Dérivés de l'aniline et autres bases organiques : Chinoline, pyridine</i>	46
α . — SÉRIE ANILIQUE.	
Acétanilide ou antifebrine	47
Exalgine ou méthylacétanilide	52
Phénacétine ou paraoxyéthylacétanilide	53
Méthacétine ou paraoxyméthylacétanilide	54
β . — SÉRIE PHÉNYLHYDRAZIQUE.	
Antipyrine ou diméthylphénylpyrazolon	55
Hydracétine ou acétylphénylhydrazine	58
Antithermine ou phénylhydrazine lévulinique	59
γ . — SÉRIE QUINOLIQUE.	
Chinoline	59
Kairine ou Tétrahydrure d'oxyéthylquinoline	60
Kairolines éthylique et méthylique	63
Thalline ou Tétrahydroparaoxychinoline méthylique	64
δ . — BASES PYRIDIQUES ET SELS.	
Pyridine	66
Sels pyridiques	67
Lutidine, picoline, collidine	68
APPENDICE.	
Iodol	68
Ichtyol	71
Thiol ou Ichtyol artificiel allemand	75
Chrysarobine	76
Acide chrysophanique	78
Anthrarobine de Liebermann	79
IV. — Alcools et aldéhydes aromatiques	80
V. — Acétones aromatiques	81
VI. — Acides aromatiques et leurs sels	81
Acide benzoïque	83
Benzoate de soude	86
Benzoate d'ammoniaque	86

	Pages.
Benzoate de lithine	87
Benzoate de magnésie	87
Résine de Benjoin	87
Saccharine de Fahlberg ou Sulfimide Benzoïque	88
Acide hippurique ou glyco-benzoïque et hippurate de lithine.	92
Acide salicylique ou Orthohydroxybenzoïque et salicylate de soude.	93
Salicylate de Bismuth	101
Salicylate de chaux	101
Salicylate d'ammonium	101
Salicylate de fer	101
Salicylate d'antimoine	101
Salicylate de bore	101
Salicylate de zinc	101
Salicylate de mercure	101
Salicylate de quinine	102
Salicylate de lithine	102
Salol ou salicylate de phényle	102
Acide diiodosalicylique	104
Acide dithiosalicylique	105
Essence de Wintergreen	105
Salicine	105
Bétol ou naphtalol ou salicylate de naphthyle	106
Acide crésotinique ou oxytoluique ou méthylsalicylique . .	108
Acide paracrésotinique et son sel de Na	109
Acide oxynaphtoïque ou hydroxynaphtoïque α et β et sels .	110
Acide cinnamique ou phénylacrylique	114
Ethers glycérinés des acides benzoïque, salicylique etc . .	114
Acide gallique ou triphénolique	115
Acide tannique ou digallique	116
Tannate de soude	125
<i>Supplément à l'acide tannique</i>	125
Succédanés du tannin	125
Noix de Galle. Ecorce et glands de chêne	125
Glands de chêne torréfiés	126
Feuilles de noyer	126
Racine de Ratanhia	126
Cachou-Terra Japonica	126
Kino, suc du Pterocarpus Marsupium	126
Roses rouges. Pétales de Rosa gallica	127
Racine de Tormentille	127
Maronnier d'Inde	127
Ecorce de grenadier	127
Ecorce du saule	128
Feuilles de sauge	128
Bois de campêche	128
Feuilles d'Ura-Ursi	128
Geranium maculatum	129

	Pages.
Pâte de Guarana	129
Feuilles de matico	130
Hamamelis virginica	130
Racine de garance	130
Extrait de Monesia	130
Rheum	130
 VII. — Huiles essentielles. Terpènes et Camphres.	 131
Etude générale	131
A. — <i>Terpènes</i>	136
Essence de térébenthine ou térébenthène	136
Térébène	142
Terpine hydratée ou hydrate de térébenthène	143
Terpinol	144
B. — <i>Camphres, essences oxygénées</i>	146
Camphre ordinaire	146
Camphre de Bornéo, Bornéol	151
Camphre monobromé	151
Acide camphorique	152
Camphre chloralé	153
Camphre phéniqué	153
Camphre naphtolé	154
Camphre de menthe ou menthol	154
Camphre de thym ou thymol	157
Sels thymiques de mercure	161
Thymate de soude	161
Aristol ou dithymol diiodé	161
Camphre d'eucalyptus ou eucalyptol	163
Eulyptol	165
Camphre de myrte ou myrtol	166
Camphre de persil ou apiol cristallisé blanc	166
Apiol liquide	167
Camphre d'aunée ou Héléline	167
Alantol et acide alantique	168

SUPPLÉMENT.

Désinfectol	169
Sulfaminol ou Thiooxydiphénylamine	170
Pyoctanines de Stilling	171
Crésalol ou salicylate de crésyle	172
Orexine ou phényldihydrochinazoline	173
Autres dérivés chinazoliques	175
Lysol	176

FIN.

A PARAÎTRE PROCHAINEMENT :

DU MÊME AUTEUR :

- 1° Les médicaments de la série aromatique non définis chimiquement. Etude générale et spéciale.
- 2° Résumé succinct des connaissances physiologiques nécessaires aux études pharmacodynamiques et thérapeuthiques.

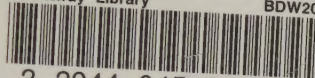


22.A.436

La serie aromatique en therapeu1890

Countway Library

BDW20



3 2044 045 545 118

